

Kymriah▼ $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule dispersie pentru perfuzie i.v. (tisagenlecleucel)

**Material de instruire adresat profesioniștilor din domeniul
sănătății**

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

KYMRIAH – descrierea medicamentului și indicații terapeutice

Kymriah este un tratament imunocelular ce conține tisagenlecleucel, mai exact celule T autologe modificate genetic *ex vivo*, utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen anti-CD19 (CAR)

Kymriah este indicat pentru tratamentul:

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

Materialele educaționale furnizate profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților

- Pachetul de materiale pentru profesioniștii din domeniul sănătății include următoarele
 - Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
 - Material educațional : Material de instruire pentru farmacie/laboratorul de celule/centrul de perfuzii
 - Material educațional: Material de instruire adresat profesioniștilor din domeniul sănătății
- Pachetul de materiale pentru pacient include următoarele:
 - Prospectul cu informații pentru pacient
 - Cardul pacientului
 - Pacientul trebuie să aibă permanent asupra sa acest card și să îl prezinte medicilor care îl consultă
 - Material educațional: Material educațional pentru pacienți
 - Include instrucțiuni pentru pacient și informații pentru medicul acestuia

Planul de management al riscului (PMR) pentru medicamentul Kymriah: mesajele esențiale ale măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor

Obiectivele programului de distribuire controlată:

- Reducerea riscurilor privind siguranța, asociate tratamentului cu Kymriah, prin garantarea faptului că spitalele și centrele asociate lor care eliberează Kymriah sunt special calificate de Novartis.
- Kymriah va fi furnizat doar spitalelor și centrelor asociate calificate corespunzător și exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății care au finalizat programul educațional și care au acces imediat la tocilizumab, în cadrul centrului. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine (CRS) în loc de tocilizumab.

Planul de management al riscului (PMR) pentru medicamentul Kymriah: mesajele esențiale ale măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor (continuare)

Obiectivele programului educațional:

Material de instruire pentru farmacie/laboratorul de celule/centrul de perfuzii:

Informarea adecvată cu privire la recepția, depozitarea, manipularea, decongelarea și pregătirea administrării perfuziei Kymriah pentru a diminua riscul de scădere a viabilității celulare ca urmare a manipulării neadecvate a produsului și posibilului impact implicit asupra profilului de eficacitate și siguranță a acestuia

Material de instruire adresat profesioniștilor din domeniul sănătății:

Reducerea la minimum a riscului de sindrom de eliberare de citokine (CRS) și de evenimente neurologice severe sau care pun în pericol viața prin informarea profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu, eliberează sau administrează Kymriah asupra modalității de gestionare a riscurilor de CRS și de evenimente neurologice

Informarea cu privire la modul de raportare a reacțiilor adverse (RA) în registrul relevant pentru terapia celulară și încurajarea raportării spontane a respectivelor RA către Novartis sau autoritatea națională din domeniul sănătății în cazul în care se suspectează o relație de cauzalitate cu Kymriah

Consilierea pacienților/tutorilor cu privire la:

- Posibile situații în care nu se reușește fabricarea Kymriah și punerea la dispoziție a produsului finit pentru perfuzie sau în care produsul finit nu este conform specificațiilor
- Posibila necesitate a chimioterapiei de bridging și riscul ca boala să progreseze în intervalul de timp necesar pentru fabricarea medicamentului, pe lângă riscurile de apariție a CRS și evenimentelor neurologice și măsurile menționate

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Planul de management al riscului (PMR) Kymriah: mesajele esențiale ale măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor (continuare)

Obiectivele programului educațional (continuare):

Material educațional pentru pacienți

- Informarea pacienților cu privire la posibilitatea ca Kymriah să nu poată fi fabricat și perfuzat sau ca produsul finit să nu fie conform cu specificațiile
- Informarea pacienților despre posibila necesitate a chimioterapiei de bridging, cu reacțiile adverse asociate și despre riscul de progresie a bolii pe perioada în care este fabricat Kymriah
- Informarea pacienților/tutorilor cu privire la riscurile de CRS sau neurotoxicitate și situațiile în care trebuie să solicite asistență medicală
- Informarea asupra cerințelor de monitorizare și posibilei necesități a spitalizării după administrarea Kymriah

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Motive pentru amânarea tratamentului cu Kymriah

Amânați perfuzia de Kymriah dacă pacientul are:

Reacții adverse grave nerezolvate (în special reacții pulmonare, reacții cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapiile anterioare

Infecție activă necontrolată

Boală activă grefă contra gazdă (GVHD)

Agravare clinică semnificativă a leucemiei sau progresie rapidă a limfomului după chimioterapia de limfodepleție

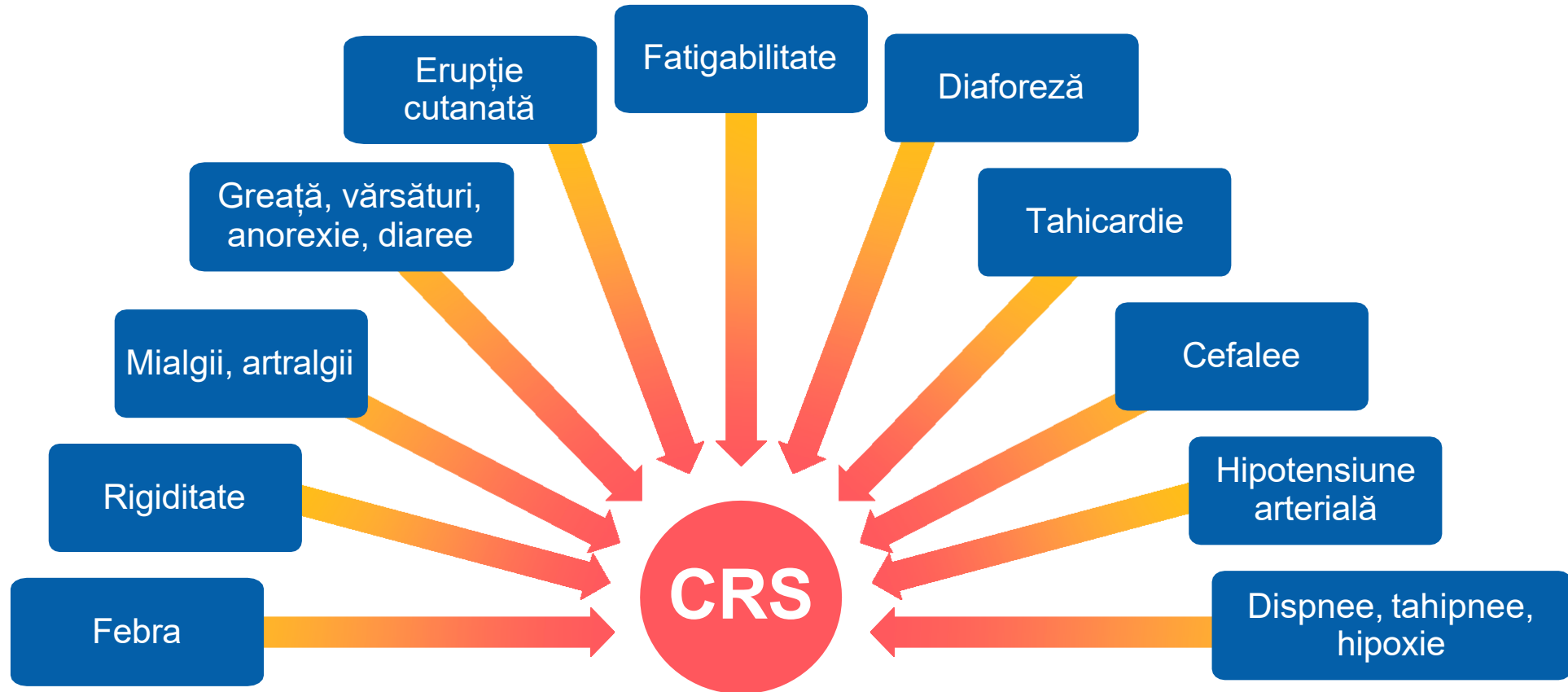
Sindromul de eliberare de citokine (CRS) asociat cu administrarea KYMRIAH

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

- CRS constituie un răspuns inflamator sistemic asociat cu expansiunea, activarea celulară și activitatea antitumorală promovate de Kymriah
- CRS, inclusiv evenimente letale sau cu potențial letal, a fost frecvent observat după perfuzarea Kymriah
 - La pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL-B r/r (studiul ELIANA, n=79): 77% din pacienți au prezentat CRS de orice grad (criteriile Penn de clasificare), iar 48% au prezentat CRS de grad 3 sau 4
 - La pacienții adulți cu DLBCL r/r (studiul JULIET, n=115): 57% din pacienți au prezentat CRS de orice grad (criteriile Penn de clasificare), iar 23% au dezvoltat CSR de grad 3 sau 4
 - La pacienții adulți cu LF r/r (studiul ELARA, n=97): 50% din pacienți au prezentat CRS de orice grad (criteriile Lee de clasificare) și nu au fost raportate evenimente de gradul 3 sau 4
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine, după perfuzarea Kymriah, a avut loc în interval de 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) la pacienții cu LAL cu celulă B, în interval de 1 până la 9 zile (debut median în 3 zile) la pacienții adulți cu DLBCL, și în interval de 1 până la 14 zile (debut median în 4 zile) la pacienții adulți cu LF. **În unele cazuri, apariția CRS a avut loc după această perioadă.**
- **Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de CRS, iar pacienții și îngrijitorii trebuie informați cu privire la posibila apariție târzie a semnelor sau simptomelor și instruiți în consecință.**
- Timpul median până la rezolvarea CRS a fost de 8 zile la pacienții cu LAL cu celula B, de 7 zile la pacienții cu DLBCL și 4 zile la pacienții cu LF.
- Pacienții cu CRS pot necesita internarea în unitatea de terapie intensivă pentru a primi tratament suportiv.

ALL, leucemie limfoblastică acută; DLBCL, limfom difuz cu celule B mari; FL, limfom folicular; r/r, recidivă/refractor.

Semnele și simptomele CRS: tabloul clinic



*Diagnosticul se bazează pe semnele și simptomele **clinice**¹⁻³*

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Referințe: 1. Lee DW și colab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638. 2. Smith LT, Venella K. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(2):29-34. 3. Kymriah [rezumatul caracteristicilor produsului]. 2022.

Toxicitatea la nivel de organe și sisteme indusă de CRS și reacțiile adverse asociate

Hepatică	Insuficiența hepatică: valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST) și ale alanin aminotransferazei (ALT) și hiperbilirubinemie
Renală	Leziuni renale acute și insuficiență renală, poate necesita dializă
Respiratorie	Insuficiență respiratorie, edem pulmonar, pot fi necesare intubația și ventilația mecanică
Cardiacă	- Aritmie - Insuficiență cardiacă
Vasculară	- Hipotensiune - Sindrom de extravazare capilară
Afecțiuni hematologice incluzând citopenii la >28 de zile de la perfuzarea Kymriah	- Leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, și/sau anemie Notă: Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea Kymriah sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Versiune aprobată de ANDMMR în august 2025

Toxicitatea la nivel de organe și sisteme indusă de CRS și reacțiile adverse asociate (continuare)

Coagulopatie cu hipofibrinogenemie

- Coagulare intravasculară diseminată (CID) cu scăderea nivelurilor de fibrinogen
- Poate duce la hemoragii

Limfohistiocitoză hemofagocitică/ sindromul activării macrofagelor (HLH/MAS)

- **Notă:** CRS sever și HLH/MAS pot avea patologii, manifestări clinice și profiluri de laborator superpozabile
- **Notă:** În cazul în care HLH sau MAS apar în urma administrării tratamentului cu Kymriah, vor fi tratate conform algoritmului de tratament al CRS. În cazul instalării tardive a HLH/MAS refractare la tocilizumab luați în considerare alte terapii anti-citokinice și anti-celulă T, urmând protocoalele instituționale și ghidurile publicate.

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Factorii de risc pentru CRS sever la pacienți cu LAL și DLBCL

Pacienții cu LAL r/r cu celulă de tip B și vârsta de până la 25 de ani inclusiv	
Încărcare tumorală pre-perfuzare	• Încărcarea tumorală accentuată pre-perfuzare, și încărcarea tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție pot fi asociate cu CRS sever • Înainte de administrarea Kymriah trebuie făcute eforturi pentru a scădea și controla încărcătura tumorală a pacientului
Infecții	• Infecțiile active pot crește riscul de CRS sever • Infecțiile pot apărea și în timpul CRS și pot crește riscul unui eveniment letal • Înainte de administrarea Kymriah, trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente
Apariția febrei	• Apariția precoce a febrei poate fi asociată cu CRS sever
Apariția CRS	• Apariția precoce a CRS poate fi asociată cu CRS sever
Pacienți adulți cu DLBCL r/r	
Încărcare tumorală semnificativă pre-perfuzare	• Încărcătura tumorală mare poate fi asociată cu CRS sever
Pacienți adulți cu LF r/r	
	• Nu au fost stabiliți factori de risc pentru CRS sever la pacienții adulți cu FL r/r, întrucât nici un pacient nu a dezvoltat CRS sever în studiul clinic ELARA

LAL, leucemie acută limfoblastică; DLBCL, limfom difuz cu celulă mare de tip B; LF, limfom folicular; r/r, recidivant/refractor; CRS, sindrom de eliberare de citokine

Monitorizarea CRS

- În prima săptămână după perfuzie, pacienții trebuie monitorizați de 2 -3 ori sau mai frecvent, conform deciziei medicului, pentru a se identifica semne și simptome ale unui sindrom posibil de de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte manifestări de toxicitate
- După prima săptămână -de la administrarea perfuziei, pacientul trebuie monitorizat conform deciziei medicului.
- Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea centrului calificat de tratament (la o distanță care poate fi parcursă în 2 ore) timp de minimum 4 săptămâni după administrarea perfuziei

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Managementul CRS

- Sindromul de eliberare de citokine este tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine descris în RCP și în slide-urile următoare
- Pentru toate indicațiile Kymriah, trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente
- Infecțiile pot apărea și în timpul CRS și pot crește riscul unui eveniment letal
- Pacienții cu disfuncție cardiacă semnificativă din punct de vedere medical trebuie tratați conform standardelor și măsurilor de tratament, spre exemplu, trebuie avută în vedere ecocardiografia

CRS, sindrom de eliberare de citokine; RCP, rezumatul caracteristicilor produsului

Managementul CRS (continuare)

- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab*, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de CRS asociate cu administrarea Kymriah. La centru trebuie să fie disponibilă câte 1 doză de tocilizumab per pacient înainte de perfuzare; centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în interval de 8 ore pentru gestionarea CRS conform algoritmului de tratament al CRS specificat în prospectul local. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Datorită efectului limfolic recunoscut al corticosteroizilor*:
 - Nu se vor administra corticosteroizi ca pre-medicație cu excepția situațiilor urgente cu potențial letal
 - Se va evita administrarea corticosteroizilor după perfuzare, cu excepția cazurilor urgente cu potențial letal sau în conformitate cu algoritmul de tratament al CRS
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea Kymriah nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF)

CRS, sindrom de eliberare de citokine; IL, interleukină.

*În ciuda administrării de tocilizumab și corticosteroizi, activitatea și persistența celulelor CAR T nu este afectată respectiv nu este influențată durabilitatea răspunsului.

*

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

Severitatea CRS	Tratament simptomatic	Tocilizumab	Corticosteroizi
Simptome ușoare ce necesită numai tratament simptomatic, de exemplu: - Febră de grad scăzut - Fatigabilitate - Anorexie	Exclueți alte cauze (de ex. infecția) și tratați simptomele specifice cu, de ex., antipiretice, antiemetice, analgezice etc. Dacă pacientul este neutropenic administrați antibiotice conform recomandărilor locale.	Nu este aplicabil	Nu este aplicabil
Simptome care necesită intervenție moderată: - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială ușoară	Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar. Tratați alte toxicități de organ conform recomandărilor locale	Dacă nu se observă o îmbunătățire după tratamentul simptomatic, administrați Tocilizumab intravenos în decurs de o oră: -8 mg/kg (max 800 mg) dacă greutatea corporală este ≥ 30 kg -12 mg/kg dacă greutatea corporală este < 30 kg Dacă nu se observă o îmbunătățire, repetați la fiecare 8 ore (maxim 4 doze în total)*	Dacă nu se observă o îmbunătățire în decurs de 12-18 ore de la administrarea de Tocilizumab, administrați o doză zilnică de 2 mg/kg metilprednisolon (sau echivalent) intravenos, până când vasopresorul și oxigenul nu mai sunt necesare, apoi scădeți treptat doza. *

*Dacă nu se observă o îmbunătățire după Tocilizumab și steroizi, luați în considerare alte terapii anti-citokinice și anti-celulă T urmând procedurile instituționale și recomandările publicate.

Strategii alternative de management al CRS pot fi implementate pe baza ghidurilor instituționale sau academice potrivite.

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine (continuare)

Severitatea CRS	Tratament simptomatic	Tocilizumab	Costicosteroidi
Simptome care necesită tratament agresiv: - Hipoxie care necesită suplimentarea cu flux crescut de oxigen sau - Hipotensiune care necesită vasopresoare în doză mare sau multiple vasopresoare.	Oxygen în flux crescut, fluide administrate intravenos și vasopresor (oare) în doză mare. Tratați alte toxicități de organe conform ghidurilor locale.	Dacă nu se observă o îmbunătățire după tratamentul simptomatic, administrați Tocilizumab intravenos în decurs de o oră: -8 mg/kg (max 800 mg) dacă greutatea corporală este ≥ 30 kg -12 mg/kg dacă greutatea corporală este < 30 kg Dacă nu se observă o îmbunătățire, repetați la fiecare 8 ore (maxim 4 doze în total)*	Dacă nu se observă o îmbunătățire în decurs de 12-18 ore de la administrarea de Tocilizumab, administrați o doză zilnică de 2 mg/kg metilprednisolon (sau echivalent) intravenos, până când vasopresorul și oxigenul nu mai sunt necesare, apoi scădeți treptat doza. *
Simptome amenințătoare de viață: - Instabilitate hemodinamică deși au fost administrate fluide intravenos și vasopresoare - Agravarea dificultății respiratorii - Deteriorare clinică rapidă	Ventilație mecanică, administrare intravenoasă de fluide și vasopresoare în doză mare. Tratați alte toxicități de organe conform ghidurilor locale.		

*Dacă nu se observă o îmbunătățire după Tocilizumab și steroizi, luați în considerare alte terapii anti-citokinice și anti-celulă T urmând procedurile instituționale și recomandările publicate.

Strategii alternative de management al CRS pot fi implementate pe baza ghidurilor instituționale sau academice potrivite.

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Definiția vasopresoarelor în doză mare¹⁻³

Vasopresor	Doze în funcție de greutate corporală ^a	Doze fixe ^b
Norepinefrină în monoterapie	≥ 0,2 mcg/kg/min	≥ 20 mcg/min
Dopamină în monoterapie	≥ 10 mcg/kg/min	≥ 1000 mcg/min
Fenilefrină în monoterapie	≥ 2 mcg/kg/min	≥ 200 mcg/min
Epinefrină în monoterapie	≥ 0,1 mcg/kg/min	≥ 10 mcg/min
Dacă primește deja vasopresină	Vasopresină + norepinefrină echivalent (NE) cu ≥ 0,1 mcg/kg/min ^d	Vasopresină + norepinefrină echivalent (NE) cu ≥ 10 mcg/min ^c
Dacă primește o combinație de vasopresoare (nu vasopresină)	NE cu ≥ 0,2 mcg/kg/min ^d	NE cu ≥ 20 mcg/min ^c

^a Dozele în funcție de greutatea corporală au fost extrapolate prin împărțirea dozelor fixe de vasopresor la 100.

^b Dacă practicile instituției prevăd administrarea în doze fixe

^c Ecuația VASST (*Vasopressin and Septic Shock Trial*) de echivalență a norepinefrinei: Doza NE (fixă) = [norepinefrină (mcg/min)] + [dopamină mcg/kg/min] ÷ 2] + [epinefrină (mcg/min)] + [fenilefrină (mcg/min) ÷ 10]³

^d Ecuația VASST (*Vasopressin and Septic Shock Trial*) de echivalență a norepinefrinei, adaptată pentru dozele în funcție de greutate conform RUSSELL JA et al.: Doza NE (în funcție de greutatea corporală) = [norepinefrină (mcg/kg/min)] + [dopamină mcg/kg/min] ÷ 2] + [epinefrină (mcg/kg/min)] + [fenilefrină (mcg/kg/min) ÷ 10]³

Referințe: 1. Lee DW et al. *Blood*. 2014;2014; 124 (2): 188-195. Erratum in: *Blood*. 2015;126(8):1048. 2. Porter DL et al. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra139. <https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139.DC1>. Accessed March 30, 2020. 3. Russell JA et al. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-887. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa067373/suppl_file/nejm_russell_877sa1.pdf. Accessed March 30, 2020.

Evenimente neurologice asociate cu administrarea Kymriah

Evenimente neurologice

- Evenimentele neurologice, în special encefalopatie, stare de confuzie sau delir, apar frecvent în asociere cu administrarea Kymriah și pot fi severe sau cu potențial letal. Alte manifestări au inclus scăderea nivelului de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire.
 - La pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL-B r/r (studiul ELIANA, n=79): manifestările de encefalopatie și/sau delir de orice grad au apărut la 39% din pacienți, iar de gradul 3 sau 4 au fost observate la 13% dintre pacienți în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei
 - La pacienții adulți cu DLBCL r/r (studiul JULIET, n=115): manifestările de encefalopatie și/sau delir de orice grad au apărut la 20% din pacienți, iar de gradul 3 sau 4 au fost observate la 11% dintre pacienți în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei-cu Kymriah.
 - La pacienții adulți cu LF r/r (studiul ELARA, n=97): manifestările de encefalopatie și/sau delir de orice grad au apărut la 9% din pacienți, iar de gradul 3 sau 4 au fost observate la 1% dintre pacienți în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu Kymriah.
- Encefalopatia este o caracteristică dominantă a sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS), un nou termen care s-a folosit în timpul acestui studiu și care a fost raportat la 4% din pacienți, de toate gradele, și la 1% din pacienți, de grad 3 sau 4, toate în decurs de 8 săptămâni de la perfuzia Kymriah.

LAL, leucemie acută limfoblastică; DLBCL, limfom difuz cu celulă mare B, LF, limfom folicular; r/r, recidivant/refractor.

Evenimente neurologice (continuare)

- **Cele mai multe evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu Kymriah și au fost tranzitorii**
 - Timpul median până la debut*: 9 zile în LAL cu celulă B, 6 zile în DLBCL și 9 zile în FL
 - Timpul median până la rezolvare: 7 zile pentru LAL cu celulă B, 13 zile pentru DLBCL și 2 zile pentru FL
 - În unele cazuri, debutul evenimentelor neurologice a apărut după acea perioadă
- **Evenimentele neurologice pot fi simultane cu CRS, pot urma rezolvării CRS sau pot avea loc în absența CRS**

Pacienții trebuie monitorizați pentru evenimente neurologice, iar pacienții și îngrijitorii trebuie informați cu privire la posibilitatea debutului tardiv al evenimentelor și instruiți în consecință.

LAL, leucemie acută limfoblastică; CRS, sindrom de eliberare de citokine; DLBCL, limfom difuz cu celulă mare B; LF, limfom follicular.

* Timpul mediu de apariție a primelor evenimente neurologice care apar în orice moment după perfuzia cu Kymriah.

Monitorizarea evenimentelor neurologice

- În prima săptămână după perfuzie, pacienții trebuie monitorizați de 2 -3 ori sau mai frecvent, conform deciziei medicului, pentru a se identifica semne și simptome ale unui sindrom posibil de de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte manifestări de toxicitate
- După prima săptămână -de la administrarea perfuziei, pacientul trebuie monitorizat conform deciziei medicului.
- Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea centrului calificat de tratament (la o distanță care poate fi parcursă în 2 ore) timp de minimum 4 săptămâni după administrarea perfuziei

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Evaluarea și gestionarea evenimentelor neurologice

- Pacienții trebuie investigați pentru stabilirea diagnosticului privind evenimentele neurologice și vor fi tratați în funcție de patologia subiacentă și în conformitate cu standardele terapeutice locale
- Evaluarea și stabilirea gradului de severitate a evenimentelor neurologice poate include un examen neurologic și evaluarea domeniilor neurologice precum nivelul de conștiență, simptomele motorii, prezența convulsiilor și semnelor de presiune intracraniană crescută/edem cerebral¹
- Pacienții trebuie monitorizați pentru infecții, care apar tardiv în unele cazuri. La pacienții cu evenimente neurologice trebuie rezolvate infecțiile oportuniste la nivelul sistemului nervos central (SNC), iar pacienții gestionați în funcție de patofiziologia subsecventă și în concordanță cu standardul local de îngrijire.
- Dacă evenimentul neurologic este concomitent cu CRS, se va aplica algoritmul de tratament al CRS
- Se vor lua în considerare medicamentele anti-convulsivante (de ex. levetiracetam) la pacienții cu risc înalt (antecedente de crize convulsive) sau se vor administra în caz de convulsii.
- În caz de encefalopatie, delir sau evenimente asociate: tratamentul adecvat și măsurile suportive se vor implementa conform protocoalelor locale. În caz de agravare, se va lua în considerare administrarea de scurtă durată de corticosteroizi

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Referință: 1. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.

Malignități secundare cu origine în celulele T

Malignități secundare de origine celulară T

- Pacienții tratați cu Kymriah pot dezvolta tumori maligne secundare sau recidive ale leucemiei sau limfomului lor.
- Tumorile maligne secundare de origine celulară T au fost raportate la câteva săptămâni și până la câțiva ani după administrarea medicamentelor cu celule CAR T, inclusiv Kymriah. Factorii de risc, inclusiv terapiile anticancerigene (chimioterapie, radioterapie și HSCT) înainte sau după perfuzia de Kymriah, sunt asociați cu apariția de noi tumori maligne. În plus, alte tumori maligne din antecedente sau din prezent sugerează o instabilitate genomică ridicată.
- Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze către Novartis toate noile tumori maligne secundare (neoplasme ulterioare) pentru pacienții tratați cu Kymriah și trebuie luate măsuri pentru testarea probelor tumorale conservate și/sau a ADN-ului extras și păstrat din sângele pacientului, atunci când este posibil
 - Pacienților eligibili trebuie să li se ofere înscrierea într-un studiu de siguranță post-autorizare non-intervențional pentru a facilita testarea malignităților secundare de origine celulară T.
 - Pentru toți ceilalți pacienți (inclusiv cei care nu sunt eligibili, care refuză consimțământul sau care refuză participarea la studiu) cu o malignitate secundară de origine celulară T raportată, se va urma documentul și procesul de ghidare Novartis privind malignitatea secundară.

Instruirea pacientului/tutorelui de către medic

Instruirea pacienților/tutorilor

Medicii trebuie să pună la dispoziție 3 materiale: prospectul Kymriah, materialul educațional pentru pacient și cardul de alertă al pacientului. Aceste materiale trebuie parcurse în detaliu împreună cu pacientul

Pacienții/tutorii trebuie să citească și să păstreze prospectul Kymriah. Acesta trebuie citit și explicat pacienților, tutorilor și persoanelor care îi îngrijesc pe pacienți

Pacienții/tutorii trebuie să citească și să păstreze materialul educațional pentru pacient pentru a-și reaminti semnele și simptomele CRS și ale evenimentelor neurologice, precum și ale altor reacții adverse importante clinic, care necesită consult medical de urgență

Pacienții/tutorii trebuie să citească toate informațiile de pe Cardul de alertă al pacientului.
Pacientul trebuie să aibă cardul la el în permanență și să îl prezinte tuturor cadrelor medicale cu care vine în contact

Versiune aprobată de ANDMMR în august 2025

CRS, sindrom de eliberare de citokine; SmPC, rezumatul caracteristicilor produsului.

Instruirea pacienților/tutorilor (continuare)

Pacienții/tutorii trebuie informați despre posibilitatea ca tratamentul cu Kymriah să nu poată fi fabricat și să nu se poată furniza perfuzia dacă produsul finit nu respectă specificațiile și nu trece testele de eliberare a seriei. În unele cazuri este posibil să se încerce din nou fabricarea Kymriah. Dacă produsul finit este în continuare neconform, acesta poate fi furnizat la solicitarea medicului, pe baza unei evaluări pozitive a raportului beneficii-riscuri

Sfătuiți pacienții/tutorii cu privire la eventuala necesitate a unei terapii de tranziție pentru stabilizarea bolii de bază în așteptarea fabricației și a reacțiilor adverse asociate medicamentelor

Consilierea pacienților/tutorilor cu privire la riscul de progresie a bolii în timpul perioadei de fabricație a Kymriah

Sfătuiți pacienții/tutorele că, înainte de a primi Kymriah, poate fi administrat un curs scurt de chimioterapie limfodepletantă pentru condiționare

Sfătuiți pacienții/tutorii cu privire la riscul de SRC și evenimente neurologice și să contacteze furnizorul de asistență medicală dacă prezintă semne și simptome asociate cu SRC și evenimente neurologice

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

Instruirea pacientului/tutorelui (continuare)

Pacienții/tutorii trebuie să rămână în proximitatea (la o distanță care poate fi parcursă în cel mult 2 ore) centrului calificat de tratament timp de cel puțin 4 săptămâni după primirea tratamentului cu Kymriah, cu excepția cazului în care medicul le indică altfel.

Instruiți pacienții/tutorii să revină la spital de 2 până la 3 ori în prima săptămână după tratament sau mai frecvent, pentru a permite monitorizarea sindromului de eliberare de citokine, a evenimentelor neurologice și a altor manifestări de toxicitate, precum și a posibilei necesități de spitalizare din cauza efectelor secundare.

Pacienții/tutorii vor fi sfătuiți să măsoare temperatura corporală de două ori pe zi timp de 3-4 săptămâni după administrarea Kymriah. Dacă aceasta este crescută, trebuie să se prezinte imediat la medic

Din cauza potențialului Kymriah de a determina reacții precum alterarea sau diminuarea stării de conștiență, stări de confuzie și convulsii pe un interval de 8 săptămâni de la administrare, pacienții nu trebuie să conducă, folosească utilaje sau să ia parte la activități care necesită atenție sporită

Pacienții/tutorii trebuie instruiți cu privire la faptul că pacientul nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.

CRS, sindrom de eliberare de citokine.

KYMRIA: **Înregistrarea și raportarea** **reacțiilor adverse**

Înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse

- Cadrele medicale trebuie să le ofere pacienților posibilitatea de înrolare în registrele cu studiile privind terapia cu celule CAR T derulate de CIBMTR sau de EBMT, în perioada ulterioară tratamentului cu Kymriah, pentru monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității pe o perioadă de până la 15 ani după administrarea perfuziei
- Cadrele medicale sunt încurajate să raporteze reacțiile adverse în registrul relevant pentru terapii celulare și totodată sunt încurajate să raporteze spontan RA respective în cazul în care se suspectează o relație de cauzalitate cu Kymriah.
- Reacțiile adverse asociate cu administrarea Kymriah pot fi raportate către Novartis Pharma Services Romania sau către autoritățile locale în domeniul sănătății (vezi detaliile de la finalul materialului).
- **IMPORTANT** - Atunci când raportează reacții adverse, cadrele medicale trebuie să specifice de fiecare dată numărul unic de identificare al seriei de fabricație a Kymriah.

CIBMTR, Centrul pentru cercetare internațională în domeniul transplantului de sânge și măduvă (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*); EBMT, Grupul european pentru transplant de sânge și măduvă (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

RA, reacții adverse; CAR T, celule T cu receptor chimeric de antigen

Eșecul fabricării și produsele neconforme din punct de vedere al calității

Informații generale privind eliberarea produselor neconforme cu specificațiile)

- În unele situații, este posibil ca Kymriah să nu poată fi fabricat sau să nu fie îndeplinite criteriile de eliberare a seriei de fabricație din cauza unor factori specifici pacientului sau a unei erori de fabricație
- În cazurile în care produsul nu poate fi fabricat sau produsul fabricat nu îndeplinește specificațiile de calitate, cadrul medical responsabil de tratament va fi informat în cel mai scurt timp posibil de către Novartis în conformitate cu prevederile de la punctul 11.5 din Volumul 4 al Ghidului de Bună Practică de Fabricație (GMP) specific Medicamentelor pentru terapie avansată (ATMP), astfel încât să poată fi luate măsurile adecvate pentru siguranța pacientului
- În cazul în care o serie de Kymriah nu întrunește specificațiile de calitate, Novartis va efectua o evaluare a riscurilor anticipate sub aspectul eficacității și siguranței, corelate cu defectul respectiv. Evaluarea riscurilor va lua în considerare experiența anterioară cu Kymriah din cadrul studiilor clinice și de după punerea pe piață, în baza informațiilor disponibile și literaturii de specialitate publicate. Este important de menționat că această evaluare nu are ca scop să ofere recomandări, ci să informeze medicul responsabil de tratament asupra riscurilor anticipate în cazul perfuzării unui produs din seria respectivă.
- Rezultatele evaluării riscurilor de către Novartis vor fi comunicate medicului pentru a-i permite acestuia să realizeze o evaluare independentă a raportului risc/beneficiu pentru această serie și, fie să solicite furnizarea medicamentului în vederea perfuziei, fie să ia în considerare opțiuni alternative, precum alte tratamente antineoplazice sau fabricarea unei noi serii (dacă este fezabil având în vedere starea medicală a pacientului)
- Pacienților tratați cu un astfel de medicament neconform trebuie să li se ofere posibilitatea de înrolare în studiile de registru privind terapia cu celule T, pentru a fi monitorizați pe termen lung, pe o perioadă de până la 15 ani.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Kymriah (tisagenlecleucel), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact: **Novartis Pharma Services Romania SRL**; Telefon de Farmacovigilență: +4 021 310 44 30, Fax: +4 021 310 40 29, e-mail: drugsafety.romania@novartis.com sau în format electronic la adresa: www.report.novartis.com.

Vă mulțumim

Complex Equilibrium,
Strada Gara Herăstrău, nr. 2, etaj 10
020334, București, România
Tel: +40 21 312 99 01; Fax: +40 312 99 07
e-mail: informatie.medicala@novartis.com