

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кимряя, $1,2 \times 10^6 - 6,0 \times 10^8$ клеток, дисперсия для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Тисагенлеклейцел – это препарат для аутологичной, иммуноклеточной противоопухолевой терапии, включающей перепрограммирование собственных Т-лимфоцитов пациента с использованием трансгена, кодирующего химерный антигенный рецептор (CAR), с целью обнаружения и элиминации клеток, экспрессирующих CD19. CAR-рецептор состоит из фрагмента мышинового одноцепочечного антитела, распознающего CD19, который слит с внутриклеточными сигнальными доменами из 4-1BB (CD137) и CD3 zeta.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: тисагенлеклейцел.

Каждый инфузионный мешок из этиленвинилацетата (ЭВА) с препаратом Кимряя содержит дисперсию клеток тисагенлеклейцела в специфичной для серии концентрации, причем эти клетки представляют собой аутологичные Т-лимфоциты, генетически модифицированные таким образом, чтобы экспрессировать химерный антигенный рецептор к CD19 (CAR-положительные жизнеспособные Т-лимфоциты) (см. раздел 4.2).

Концентрация CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов зависит от показания и массы тела пациента (в случае В-клеточного острого лимфобластного лейкоза [ОЛЛ]).

Клеточный состав и конечное число клеток в разных сериях, предназначенных для разных пациентов, различаются. Помимо Т-лимфоцитов, в препарате могут также присутствовать

НК-лимфоциты. Количественные данные, ~~касающиеся числа CAR-положительных~~ жизнеспособных Т-лимфоцитов в одном миллилитре и общего числа клеток в препарате, приводятся в документации для серии, сопровождающей препарат Кимрая.

1 или несколько инфузионных мешков, в которых содержится $1,2 \times 10^6 - 6,0 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, калий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Дисперсия для инфузий.

Дисперсия клеток от бесцветного до слегка желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кимрая показан для лечения:

- Пациентов в возрасте до 25 лет включительно с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) рефрактерного течения, с возникшим рецидивом после трансплантации либо со вторым или более поздним рецидивом.
- Взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) после двух и более линий системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Кимрая следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гемобластозов и прошедшего обучение процедуре инфузии препарата. Медицинское учреждение, проводящее инфузии, должно быть обеспечено как минимум одной дозой тоцилизумаба на каждого пациента для использования в случае возникновения синдрома высвобождения цитокинов, и быть оснащенный для оказания реанимационной помощи. Медицинское учреждение, где применяется препарат Кимрая, должно иметь

возможность быстрого получения (в течение 8 часов) дополнительных доз тоцилизумаба.

Изготовление и выпуск препарата Кимряя обычно занимает от 3 до 4 недель.

Препарат Кимряя предназначен только для аутологичного применения (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Препарат Кимряя поставляется в виде одной дозы, рассчитанной на однократное введение.

Доза для пациентов в возрасте до 25 лет с В-клеточным ОЛЛ:

- Для пациентов с массой тела 50 кг и ниже: от 0,2 до $5,0 \times 10^6$ CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов /кг массы тела.
- Для пациентов с массой тела выше 50 кг: от 0,1 до $2,5 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов (без учета массы тела).

Доза для взрослых пациентов с 18 лет по показанию ДВККЛ:

- от 0,6 до $6,0 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов (без учета массы тела).

Кондиционирование перед проведением терапии (лимфодеплетирующая химиотерапия)

До начала лимфодеплетирующей химиотерапии следует подтвердить доступность препарата Кимряя.

Инфузию препарата Кимряя рекомендуется проводить через 2–14 дней после завершения лимфодеплетирующей химиотерапии.

Лимфодеплетирующая химиотерапия может не выполняться, если у пациента наблюдается значительная цитопения, например, число лейкоцитов в течение одной недели перед инфузией составляет ≤ 1000 клеток/мкл. Если временной интервал между завершением лимфодеплетирующей химиотерапии и инфузией препарата Кимряя составляет менее 4 недель, а число лейкоцитов составляет > 1000 клеток/мкл, то перед проведением инфузии препарата Кимряя пациенту следует снова провести лимфодеплетирующую химиотерапию.

В-клеточный ОЛЛ

Рекомендуется следующая схема лимфодеплетирующей химиотерапии:

- Флударабин (30 мг/м^2 внутривенно каждый день в течение 4 дней) и

циклофосфамид (500 мг/м² внутривенно каждый день в течение 2 дней, начиная с первой дозы флударабина).

Если ранее на фоне применения циклофосфамида у пациента возникал геморрагический цистит степени 4 либо была отмечена рефрактерность к химиотерапии с циклофосфамидом, применявшейся за короткое время до лимфодеплетирующей химиотерапии, следует использовать следующую схему:

- Цитарабин (500 мг/м² внутривенно каждый день в течение 2 дней) и этопозид (150 мг/м² внутривенно каждый день в течение 3 дней, начиная с первой дозы цитарабина).

ДВККЛ

Рекомендуется следующая схема лимфодеплетирующей химиотерапии:

- Флударабин (25 мг/м² внутривенно каждый день в течение 3 дней) и циклофосфамид (250 мг/м² внутривенно каждый день в течение 3 дней, начиная с первой дозы флударабина).

Если ранее на фоне применения циклофосфамида у пациента возникал геморрагический цистит степени 4 либо была отмечена рефрактерность к химиотерапии с циклофосфамидом, применявшейся за короткое время до лимфодеплетирующей химиотерапии, следует использовать следующую схему:

- Бендамустин (90 мг/м² внутривенно каждый день в течение 2 дней).

Премедикация

Для минимизации потенциальных острых инфузионных реакций рекомендуется проводить премедикацию пациентов ацетаминофеном/парацетамолом и дифенгидрамином либо другим блокатором H₁-гистаминовых рецепторов за 30-60 минут до начала инфузии препарата Кимрая. Профилактического применения системных глюкокортикостероидов следует избегать, так как они могут влиять на активность препарата Кимрая (см. раздел 4.4).

Клиническая оценка перед проведением инфузии

У некоторых пациентов с факторами риска, связанными с безопасностью применения препарата Кимрая, инфузию следует отложить (см. раздел 4.4).

Мониторинг после инфузии

- В течение первых 10 дней после инфузии пациентов следует ежедневно наблюдать на предмет признаков и симптомов синдрома высвобождения цитокинов, неврологических нарушений и других видов токсичности. При появлении первых признаков/симптомов синдрома высвобождения цитокинов и (или) неврологических нарушений в течение первых 10 дней после инфузии врач должен рассмотреть вопрос о госпитализации.
- По прошествии первых 10 дней после инфузии пациента следует наблюдать, как сочтет нужным врач.
- Пациентов следует предупреждать о необходимости нахождения в пределах 2-часовой доступности от медицинского учреждения, где проводилась терапия, в течение как минимум 4 недель после инфузии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Поскольку препарат Кимрая является вариантом клеточной терапии, его выведение через почки или метаболизм в печени не ожидается. У пациентов с нарушениями функции почек или печени исследований не проводили.

Пациенты, серопозитивные по вирусу гепатита В (ВГВ), вирусу гепатита С (ВГС) или вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ)

Опыт изготовления препарата Кимрая для пациентов данной категории отсутствует. Перед тем как осуществлять сбор клеток для изготовления препарата, необходимо провести скрининг-тесты на ВГВ, ВГС и ВИЧ в соответствии с клиническими руководствами.

Активный лейкоз или лимфома центральной нервной системы (ЦНС)

Опыт применения препарата Кимрая у данной категории ограничен. Поэтому соотношение польза/риск в случае применения препарата Кимрая не установлено.

Сопутствующие заболевания

Пациенты с нарушениями со стороны ЦНС или с нарушением функции почек, печени, легких или сердца в клинических исследованиях не участвовали. У данной категории пациентов возростала вероятность возникновения нежелательных реакций, характерных для препарата Кимрая, поэтому требуется особенное наблюдение.

Пациенты пожилого возраста

В-клеточный ОЛЛ

Опыт применения препарата у пациентов данной категории с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ ограничен. Безопасность и эффективность препарата Кимряя не установлены.

ДВККЛ

Коррекция дозы препарата у данной категории пациентов не требуется.

Дети

В-клеточный ОЛЛ

На данный момент имеется ограниченный опыт применения препарата Кимряя у детей младше 3 лет. Имеющиеся на данный момент данные для данной группы пациентов описаны в разделе 4.8 и 5.1.

ДВККЛ

Безопасность и эффективность препарата Кимряя у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Доступные на данный момент данные описаны в разделе 5.1, однако никакие рекомендации относительно применения у данной группы пациентов не могут быть даны.

Способ применения

Препарат Кимряя предназначен только для внутривенного введения.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата Кимряя или при обращении с ним

Препарат Кимряя содержит генетически модифицированные человеческие клетки крови. Поэтому медицинские специалисты, работающие с препаратом Кимряя, должны принимать надлежащие меры предосторожности (например, работать в очках и перчатках), чтобы избежать потенциальной передачи инфекционных заболеваний, как при работе с любыми материалами человеческого происхождения.

Подготовка к инфузии

Подтверждение личности пациента

Перед тем как проводить инфузию препарата Кимряя, следует убедиться в том, что пациент,

которому проводится инфузия, соответствует идентификатору пациента на инфузионном(-ых) мешке(-ах) с препаратом Кимряя.

Осмотр и размораживание инфузионного(-ых) мешка(-ков)

Размораживать препарат Кимряя следует с учетом времени, назначенного для инфузии.

Указания по осмотру и размораживанию инфузионного мешка приведены в разделе 6.6.

Время начала инфузии следует определить заранее, а время начала размораживания подобрать таким образом, чтобы препарат Кимряя был готов для инфузии к тому моменту, когда будет подготовлен реципиент.

После размораживания препарата Кимряя и доведения его до комнатной температуры (20–25°C) его следует ввести пациенту 30-минутной инфузией (учитывая возможные перерывы в ходе инфузии), с тем чтобы обеспечить максимальную жизнеспособность клеток, входящих в состав препарата.

Если для одной инфузии было получено более одного инфузионного мешка, второй мешок следует разморозить лишь после успешного завершения инфузии содержимого первого мешка.

Если в мешке с препаратом Кимряя обнаружены повреждения или утечка, инфузию проводить не следует, а мешок следует утилизировать в соответствии с процедурами биобезопасности.

Способ применения

С препаратом Кимряя не следует производить никаких манипуляций. Например, препарат Кимряя до инфузии не следует промывать (осаждать и ресуспендировать в новой среде). Пациенту следует ввести всё содержимое инфузионного мешка.

Препарат Кимряя следует вводить внутривенной инфузией с использованием шлангов для внутривенного введения, не содержащих латекс, без лейкоцитарного фильтра, при скорости около 10-20 мл/мин под действием силы тяжести. Для заполнения шлангов перед инфузией, а также для их промывки после инфузии следует использовать стерильный 0,9% раствор натрия хлорида. После введения всего объема препарата Кимряя инфузионный мешок из-под препарата Кимряя следует промыть 10-30 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (обратное заполнение), с тем чтобы ввести пациенту как можно больше клеток.

Если вводимый объем препарата Кимряя составляет ≤ 20 мл, в качестве альтернативного метода введения можно использовать струйное внутривенное введение.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тисагенлеклейцелу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Следует принимать во внимание противопоказания к лимфодеплетирующей химиотерапии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Чтобы обеспечить прослеживаемость применения препарата Кимряя, информацию о номере серии и имени пациента, которому проводилась терапия, следует хранить на протяжении 30 лет.

Причины для переноса инфузии на более поздний срок

В связи с рисками, связанными с применением препарата Кимряя, инфузию следует отложить, если у пациента имеются какие-либо из следующих состояний:

- неразрешенные серьезные нежелательные реакции на предшествующую химиотерапию (особенно реакции со стороны легких, реакции со стороны сердца или артериальная гипотензия);
- активная неконтролируемая инфекция;
- активная реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ);
- значительное клинически значимое увеличение лейкозной нагрузки или быстрое прогрессирование лимфомы после лимфодеплетирующей химиотерапии.

Донорство крови, органа, ткани или клеток

Пациенты, которым была проведена терапия препаратом Кимряя, не должны быть донорами крови, органов, тканей или клеток.

Активный лейкоз или лимфома центральной нервной системы (ЦНС)

Опыт применения препарата Кимряя у пациентов с активным лейкозом ЦНС или активной лимфомой ЦНС ограничен, поэтому соотношение польза/риск в случае применения

препарата Кимряя у пациентов этой категории не установлено.

Синдром высвобождения цитокинов

После инфузии препарата Кимряя часто возникал синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), включая явления, представляющие угрозу для жизни или приводящие к летальному исходу (см. раздел 4.8). Почти во всех случаях СВЦ возникал в течение 1-10 дней (медиана времени до начала – 3 дня) после инфузии препарата Кимряя у педиатрических и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ, в течение 1-9 дней (медиана времени до начала – 3 дня) после инфузии препарата Кимряя у взрослых пациентов с ДВККЛ. Медиана времени до разрешения СВЦ составляла 8 дней у педиатрических и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ, 7 дней у взрослых пациентов с ДВККЛ.

Симптомы СВЦ могут включать лихорадку, озноб, миалгию, артралгию, тошноту, рвоту, диарею, диафорез, сыпь, анорексию, утомляемость, головную боль, гипотензию, одышку, учащенное поверхностное дыхание, гипоксию и тахикардию. Также может наблюдаться дисфункция органов, включая сердечную недостаточность, нарушение функции почек и поражение печени с сопутствующим повышением активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или концентрации общего билирубина. В некоторых случаях на фоне СВЦ могут возникать диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) с низкими концентрациями фибриногена, синдром повышенной проницаемости капилляров (СППК), синдром активации макрофагов (САМ) и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет признаков и симптомов этих явлений, включая лихорадку.

Факторами риска тяжелого течения СВЦ у педиатрических и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ являются высокая опухолевая нагрузка до инфузии, неконтролируемая и быстро увеличивающаяся опухолевая нагрузка после лимфодеплетирующей химиотерапии, активная инфекция и раннее начало лихорадки или СВЦ после инфузии препарата Кимряя. Установлено, что высокая опухолевая нагрузка до инфузии препарата Кимряя является фактором риска развития тяжелого течения СВЦ у взрослых пациентов с ДВККЛ.

Перед применением препарата Кимряя у педиатрических и молодых взрослых пациентов с

В-клеточным ОЛЛ необходимо приложить усилия для снижения и контроля опухолевой нагрузки у данных пациентов.

При всех показаниях следует обеспечить надлежащую профилактику и лечение инфекций, а также полное устранение любых имеющихся инфекций. Инфекции могут также возникать во время СВЦ и могут увеличивать риск осложнений с летальным исходом.

Лечение СВЦ, связанного с препаратом Кимряя

СВЦ следует лечить исключительно на основании имеющихся у пациента клинических проявлений и руководствуясь алгоритмом лечения СВЦ (см. табл. 1). В случае среднетяжелого или тяжелого СВЦ, связанного с применением препарата Кимряя, применяли терапию на основе антител к интерлейкину-6, в частности тоцилизумаб. Перед инфузией препарата Кимряя в медицинском учреждении должна иметься как минимум одна доза тоцилизумаба на пациента в случае необходимости его введения. Медицинское учреждение должно иметь возможность получения дополнительных доз тоцилизумаба в течение 8 часов. В случае экстренной ситуации, представляющей угрозу для жизни, могут применяться кортикостероиды. После введения тоцилизумаба и кортикостероидов клетки, входящие в тисагенлеклейцел, продолжают размножаться и персистировать. Пациентов с клинически значимыми нарушениями функции сердца следует вести, руководствуясь стандартами интенсивной терапии; следует рассмотреть использование таких методов, как эхокардиография. Антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО) для лечения СВЦ, связанного с препаратом Кимряя, применять не рекомендуется.

Таблица 1. Алгоритм лечения СВЦ

Тяжесть СВЦ	Симптоматическое лечение	Тоцилизумаб	Кортикостероиды
Слабовыраженные симптомы, требующие только симптоматического лечения, например: - субфебрильная температура - утомляемость - анорексия	Исключить другие причины (например, инфекцию) и лечить специфические симптомы с помощью, например, жаропонижающих, противорвотных, обезболивающих средств и т.д.	Не применимо	Не применимо

	В случае нейтропении применять антибиотики в соответствии с местными руководствами		
Симптомы, требующие умеренного вмешательства: - повышение температуры тела ≥ 38 °С - гипоксия - артериальная гипотензия (понижение систолического и/или диастолического артериального давления на 20/10 мм рт. ст., соответственно)	Жаропонижающие средства, кислород, инфузионная терапия и/или вазопрессорные средства в низкой дозе при необходимости Лечение других проявлений токсического действия следует проводить в соответствии с местными руководствами	В отсутствие клинического улучшения после симптоматической терапии ввести тоцилизумаб внутривенно в течение 1 часа: - 8 мг/кг (максимальная доза – 800 мг) для пациента с массой тела ≥ 30 кг - 12 мг/кг для пациента с массой тела < 30 кг В отсутствие клинического улучшения повторно ввести тоцилизумаб каждые 8 часов (общее количество доз тоцилизумаба не должно превышать 4)*	В отсутствие клинического улучшения в течение 12-18 часов после введения тоцилизумаба, вводить внутривенно метилпреднизолон (или эквивалентный препарат) в суточной дозе 2 мг/кг до тех пор, пока не исчезнет потребность в применении вазопрессорных средств и оксигенации, после чего плавно уменьшить дозу метилпреднизолона*
Симптомы, требующие агрессивного вмешательства: - гипоксия, требующая высокопоточной оксигенации или - гипоксия, требующая высоких доз или комбинации вазопрессорных средств	Высокопоточная оксигенация Инфузионная терапия и высокие дозы вазопрессорных средств Лечение других проявлений токсического действия следует проводить в соответствии с местными руководствами		
Жизнеугрожающие симптомы:	Искусственная вентиляция легких		

- гемодинамическая нестабильность несмотря на инфузионную терапию и вазопрессорную поддержку - ухудшающееся расстройство дыхания - быстрое ухудшение клинического состояния	Инфузионная терапия и высокие дозы вазопрессорных средств Лечение других проявлений токсического действия следует проводить в соответствии с местными руководствами		
---	--	--	--

* В отсутствие клинического улучшения после применения тоцилизумаба и кортикостероидов рассмотреть применение другой антицитокиновой и анти-T-клеточной терапии в соответствии с местными руководствами и рекомендациями.

Альтернативные алгоритмы лечения СВЦ могут быть использованы на основании институциональных и академических руководств.

Неврологические нежелательные реакции

На фоне применения препарата Кимрая могут возникать неврологические нарушения, в частности энцефалопатия, спутанность сознания или делирий, которые могут быть тяжелыми или представлять угрозу для жизни (см. раздел 4.8). В числе других проявлений отмечались пониженный уровень сознания, эпилептические судороги, афазия и расстройство речи. Большинство неврологических нарушений возникали в течение 8 недель после инфузии препарата Кимрая и носили преходящий характер. Медиана времени до возникновения первых неврологических нарушений, возникающих в любое время после инфузии препарата Кимрая, составляла 9 дней у пациентов с В-клеточным ОЛЛ и 6 дней у пациентов с ДВККЛ. Медиана времени до разрешения таких нарушений составляла 7 дней у пациентов с В-клеточным ОЛЛ и 13 дней у пациентов с ДВККЛ. Неврологические нарушения могут возникать одновременно с СВЦ, после разрешения СВЦ или в отсутствие СВЦ.

Пациентов следует наблюдать на предмет неврологических нарушений. В случае неврологических нарушений пациенту необходимо провести диагностическое обследование и назначить лечение, исходя из лежащей в основе патофизиологии и в

соответствии с местным стандартом лечения.

Инфекции и фебрильная нейтропения

Пациенты с активной неконтролируемой инфекцией не должны начинать терапию препаратом Кимряя, пока инфекция не разрешится. До инфузии препарата Кимряя профилактику инфекций следует проводить в соответствии со стандартными рекомендациями с учетом степени предшествующей иммуносупрессии.

После инфузии препарата Кимряя у пациентов часто отмечались серьезные инфекции, в том числе жизнеугрожающие или с летальным исходом, в некоторых случаях с поздним началом (см. раздел 4.8). Пациентов следует наблюдать на предмет признаков и симптомов инфекции и проводить надлежащее лечение. При необходимости до и во время терапии препаратом Кимряя следует проводить профилактическую антибиотикотерапию и осуществлять надлежащее наблюдение. Известно, что инфекции осложняют течение и лечение сопутствующего СВЦ. У пациентов с неврологическими нежелательными явлениями следует учитывать возможность развития оппортунистических инфекций центральной нервной системы и проводить соответствующие диагностические обследования.

После инфузии препарата Кимряя у пациентов часто наблюдалась фебрильная нейтропения (см. раздел 4.8), которая может возникать одновременно с СВЦ. В случае фебрильной нейтропении необходимо установить наличие инфекции и назначить надлежащую терапию антибиотиками широкого спектра действия, инфузионную терапию и другую поддерживающую терапию, в зависимости от клинических показаний.

У пациентов, достигших полной ремиссии после инфузии препарата Кимряя, риск инфекции может увеличиться из-за снижения уровней иммуноглобулинов, связанного с инфузией. Следует своевременно реагировать на признаки и симптомы инфекции, с учетом возраста пациентов и руководствуясь стандартными рекомендациями.

Длительная цитопения

Цитопения у пациентов может продолжаться в течение нескольких недель после лимфодеплетирующей химиотерапии и инфузии препарата Кимряя, и ее следует вести в соответствии со стандартными руководствами. У большинства пациентов, у которых

цитопения сохранялась до 28 дня после инфузии препарата Кимряя, она разрешилась до степени 2 или ниже в течение трех месяцев после инфузии. Длительная нейтропения сопровождалась повышенным риском инфекции. Миелоидные факторы роста, в особенности гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), могут усугублять симптомы СВЦ, и их не рекомендуется применять в течение первых 3 недель после инфузии препарата Кимряя или до разрешения СВЦ.

Вторичные злокачественные новообразования

У пациентов, получающих терапию препаратом Кимряя, могут развиваться вторичные злокачественные новообразования или рецидив их онкологического заболевания. Этим пациентам следует наблюдать в течение всей жизни для выявления вторичных злокачественных новообразований. При возникновении вторичного злокачественного новообразования следует обратиться к представителю держателя регистрационного удостоверения для получения инструкций, касающихся сбора материала пациента для исследования (см. раздел 7.1).

Гипогаммаглобулинемия

После инфузии препарата Кимряя у пациентов могут возникать гипогаммаглобулинемия и агаммаглобулинемия. После применения препарата Кимряя необходимо следить за концентрациями иммуноглобулинов. У пациентов с пониженными концентрациями иммуноглобулинов следует принимать упреждающие меры, в частности осуществлять меры по предупреждению инфекции, а также проводить профилактическую антибиотикотерапию и заместительную иммуноглобулиновую терапию, с учетом возраста пациентов и руководствуясь стандартными рекомендациями.

Синдром распада опухоли

В ряде случаев наблюдался синдром распада опухоли (СРО), который может быть тяжелым. Для минимизации риска СРО пациенты с повышенной концентрацией мочевой кислоты и высокой опухолевой нагрузкой должны до инфузии препарата Кимряя получать аллопуринол или другой профилактический препарат. Пациентов необходимо наблюдать на предмет признаков и симптомов СРО и купировать возникающие явления, руководствуясь стандартными рекомендациями.

Сопутствующие заболевания

Пациентов, в анамнезе у которых имелось активное нарушение со стороны ЦНС или нарушение функции почек, печени, легких или сердца, исключали из клинических исследований. Эти пациенты, вероятно, будут более уязвимы в отношении последствий нежелательных реакций, описанных ниже, и требуют особого наблюдения.

Предшествующая трансплантация стволовых клеток

Не рекомендуется проводить инфузию препарата Кимряя в течение 4 месяцев после аллогенной трансплантации стволовых клеток (ТСК), так как данный препарат может усугублять РТПХ. Лейкоцитаферез для изготовления препарата Кимряя следует проводить не ранее, чем через 12 недель после аллогенной ТСК.

Серологические исследования

В настоящее время нет опыта производства препарата Кимряя для пациентов с положительным результатом анализа на ВГВ, ВГС и ВИЧ.

Скрининг на ВГВ, ВГС и ВИЧ должен быть проведен в соответствии с клиническими рекомендациями до сбора клеток для изготовления препарата. У пациентов, получающих лекарственные препараты, направленные против В-лимфоцитов, может наблюдаться реактивация вируса гепатита В, которая может вызывать фульминантный гепатит, печеночную недостаточность и летальный исход.

Предшествующая терапия антителами против CD19

Опыт применения препарата Кимряя у пациентов, ранее получавших терапию, направленную против CD19, ограничен. Несмотря на то, что активность тисагенлеклейцела наблюдалась, данные в настоящее время слишком ограничены, чтобы провести адекватную оценку соотношения пользы и риска у этих пациентов. Препарат Кимряя не рекомендуется применять у пациентов, у которых возник рецидив CD19-негативного лейкоза после терапии, направленной против CD19.

Влияние на результаты серологического исследования

Поскольку лентивирусный вектор, используемый для создания препарата Кимряя, имеет нуклеотидную последовательность, которая на небольшом протяжении идентична нуклеотидной последовательности ВИЧ, некоторые коммерческие тесты на нуклеиновые кислоты ВИЧ могут давать ложноположительные результаты.

Содержание натрия и калия

Препарат Кимряя содержит от 24,3 до 121,5 мг натрия на дозу, что соответствует 1–6% от максимального суточного потребления, рекомендуемого ВОЗ (2 г натрия для взрослого).

Препарат Кимряя содержит калий в количестве менее 1 ммоль (39 мг) на дозу, то есть можно считать, что калий в нем практически отсутствует.

Содержание декстрана 40 и диметилсульфоксида (ДМСО)

Препарат Кимряя содержит 11 мг декстрана 40 и 82,5 мг ДМСО на 1 мл. Известно, что оба этих вспомогательных вещества после парентерального введения способны вызывать анафилактическую реакцию. Всех пациентов следует пристально наблюдать на протяжении инфузии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с выраженным влиянием препарата Кимряя на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, пациентам в течение 8 недель после инфузии рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и выполнения опасных действий, например работы с тяжелыми или потенциально опасными механическими инструментами (см. также раздел 4.7).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований фармакокинетических или фармакодинамических лекарственных взаимодействий тисагенлеклейцела не проводили. Одновременное применение препаратов, способных подавлять функцию Т-лимфоцитов, в официальном исследовании не изучали. Введение низких доз стероидов в соответствии с алгоритмом лечения СВЦ не влияет на экспансию и персистенцию клеток CAR-T. Одновременное применение препаратов,

способных стимулировать функцию Т-лимфоцитов, не изучали, эффекты такого применения неизвестны.

Живые вакцины

Безопасность иммунизации живыми вакцинами во время или после терапии препаратом Кимряя не изучали. Вакцинацию живыми вакцинами не рекомендуется проводить в течение как минимум 6 недель до начала лимфодеплетирующей химиотерапии, во время терапии препаратом Кимряя и до восстановления иммунологических показателей после инфузии препарата Кимряя.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

До начала терапии препаратом Кимряя у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует определить статус беременности.

Для пациентов, получающих лимфодеплетирующую химиотерапию, следует учитывать информацию о необходимости применения эффективных методов контрацепции, указанную в инструкциях по медицинскому применению препаратов, используемых в схеме лимфодеплетирующей химиотерапии.

Данных по применению препарата Кимряя, на основе которых можно было бы дать рекомендацию относительно длительности контрацепции после его применения, имеется недостаточно.

Беременность

Данные о применении препарата Кимряя у беременных женщин отсутствуют. Исследований на животных с целью оценки того, может ли препарат Кимряя причинить вред плоду в случае его применения у беременных женщин, не проводили (см. раздел 5.3). Неизвестно, может ли препарат Кимряя попадать в организм плода через плаценту и способен ли он вызывать у плода токсические реакции, включая В-клеточную лимфоцитопению. У беременных и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих методы контрацепции, препарат Кимряя применять не рекомендуется.

Беременных женщин следует предупреждать о ~~возможных рисках для плода~~. ~~Возможность~~ беременности после терапии препаратом Кимряя следует обсудить с лечащим врачом.

У беременных женщин, получивших препарат Кимряя, может возникать гипогаммаглобулинемия. Новорожденным, матери которых прошли терапию препаратом Кимряя, показано определение концентрации иммуноглобулинов.

Лактация

Неизвестно, попадают ли клетки, входящие в препарат Кимряя, в грудное молоко. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Женщин, кормящих грудью, следует предупреждать о возможном риске для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

После введения препарата Кимряя вопрос о грудном вскармливании следует обсудить с лечащим врачом.

Фертильность

Данные по влиянию препарата Кимряя на фертильность отсутствуют. В исследованиях на животных влияние препарата Кимряя на фертильность обоих полов не оценивали.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Кимряя оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Поскольку препарат Кимряя может вызывать неврологические нарушения, включая измененное психическое состояние или припадки, пациенты, получающие этот препарат, в течение 8 недель после инфузии могут отмечать изменение или снижение уровня сознания и способности к координации движений. Поэтому в течение 8 недель после инфузии пациентам рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и выполнения опасных действий, например работы с тяжелыми или потенциально опасными механическими инструментами (см. также раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности основана на данных 424 пациентов (212 детей и молодых взрослых с В-клеточным ОЛЛ, 115 пациентов с ДВККЛ и 97 пациентов, применявших препарат по экспериментальному показанию), получивших препарат Кимряя в пяти клинических исследованиях.

В-клеточный ОЛЛ

Нежелательные реакции, описанные в этом разделе, были отмечены у 212 пациентов, получивших инфузию препарата Кимряя в базовом клиническом исследовании CCTL019B2202 и дополнительных исследованиях CCTL019B2205J и CCTL019B2001X.

Наиболее частыми негематологическими нежелательными реакциями являлись СВЦ (75%), инфекции (70%), гипогаммаглобулинемия (49%), пирексия (43%) и снижение аппетита (28%).

Наиболее частыми гематологическими лабораторными отклонениями являлись снижение количества лейкоцитов (100%), снижение концентрации гемоглобина (99%), снижение количества нейтрофилов (98%), снижение количества лимфоцитов (98%) и снижение количества тромбоцитов (95%).

Нежелательные реакции степени 3 и 4 были отмечены у 86% пациентов. Наиболее частой негематологической нежелательной реакцией степени 3 и 4 являлся СВЦ (37%).

Наиболее частыми гематологическими лабораторными отклонениями от нормы степени 3 и 4 являлись снижение количества лейкоцитов (97%), снижение количества лимфоцитов (94%), снижение количества нейтрофилов (96%), снижение количества тромбоцитов (70%) и снижение концентрации гемоглобина (46%).

Нежелательные реакции степени 3 и 4 в первые 8 недель после инфузии отмечались чаще (78% пациентов), чем по прошествии 8 недель после инфузии (49% пациентов).

ДВККЛ

Нежелательные реакции, описанные в этом разделе, были отмечены у 115 пациентов, получивших инфузию препарата Кимряя в одном глобальном многоцентровом

международном исследовании — базовом клиническом исследовании CCTL019C2201.

Наиболее частыми негематологическими нежелательными реакциями являлись СВЦ (57%), инфекции (58%), пирексия (35%), диарея (31%), тошнота (29%), усталость (27%) и гипотензия (25%).

Наиболее частыми гематологическими нежелательными реакциями являлись снижение количества лимфоцитов (100%), снижение количества лейкоцитов (99%), снижение концентрации гемоглобина (99%), снижение количества нейтрофилов (97%) и снижение количества тромбоцитов (95%).

Нежелательные реакции степени 3 и 4 были отмечены у 88% пациентов. Наиболее частыми негематологическими нежелательными реакциями степени 3 и 4 являлись инфекции (34%) и СВЦ (23%).

Наиболее частыми (>25%) гематологическими лабораторными отклонениями от нормы степени 3 и 4 являлись снижение количества лимфоцитов (95%), снижение количества нейтрофилов (82%), снижение количества лейкоцитов (78%), снижение концентрации гемоглобина (59%) и снижение количества тромбоцитов (56%).

Нежелательные реакции степени 3 и 4 в первые 8 недель после инфузии отмечались чаще (82% пациентов), чем по прошествии 8 недель после инфузии (48%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, описанные в этом разделе, были отмечены у 79 и 115 пациентов в многоцентровых базовых клинических исследованиях (CCTL019B2202 и CCTL019C2201), у 64 и 69 пациентов в дополнительных исследованиях (CCTL019B2205J и CCTL019B2001X) и 97 пациентов в клиническом исследовании по экспериментальному показанию (CCTL019E2202).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) из этих клинических исследований (Таблица 2) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Внутри каждого системно-органного класса НЛР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, с использованием следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В пределах каждой частотной группы НЛР представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Таблица 2. НЛР, отмечавшиеся в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Исследования В2202 (N=79) + С2201 (N=115) + 2205J (N=64) + 2001X (N=69) + E2202 (N=97)		
	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100 – < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100)
Инфекции и инвазии ¹⁾	Инфекции, вызванные неуточненным возбудителем Вирусные инфекции Бактериальные инфекции	Грибковые инфекции	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия Фебрильная нейтропения Нейтропения Тромбоцитопения	Лейкопения Панцитопения Коагулопатия Лимфопения	В-клеточная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	Синдром высвобождения цитокинов Гипогаммаглобулинемия ²⁾	Инфузионная реакция Реакция «трансплантат против хозяина» ³⁾ Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита Гипокалиемия Гипофосфатемия	Гипомагниемия Гипоальбуминемия ⁴⁾ Гипергликемия Гипонатриемия Гиперурикемия ⁵⁾ Гиперкальциемия Синдром распада опухоли Гиперкалиемия Гиперфосфатемия ⁶⁾ Гипернатриемия Гиперферритинемия ⁷⁾ Гипокальциемия	Гипермагниемия
Психические	Чувство тревоги		

нарушения	Делирий ⁸⁾ Расстройство сна ⁹⁾		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ¹⁰⁾ Энцефалопатия ¹¹⁾	Головокружение ¹²⁾ Периферическая нейропатия ¹³⁾ Тремор ¹⁴⁾ Нарушение двигательной функции ¹⁵⁾ Приступ ¹⁶⁾ Расстройства речи ¹⁷⁾ Невралгия ¹⁸⁾	Ишемический инфаркт головного мозга Атаксия ¹⁹⁾ Синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками**
Нарушения со стороны органа зрения		Расстройство зрения ²⁰⁾	
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия ²¹⁾	Сердечная недостаточность ²²⁾ Остановка сердцебиения Фибрилляция предсердий	Желудочковая экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	Кровоизлияние ²³⁾ Гипотензия ²⁴⁾ Гипертензия	Тромбоз ²⁵⁾ Синдром повышенной проницаемости капилляров	Приливы крови
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель ²⁶⁾ Одышка ²⁷⁾ Гипоксия	Боль в ротоглотке ²⁸⁾ Отек легких ²⁹⁾ Заложенность носа Плевральный выпот Учащенное поверхностное дыхание	Острый респираторный дистресс-синдром Инфильтрация легких
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Тошнота Рвота Запор Боль в животе ³⁰⁾	Стоматит Вздутие живота Сухость во рту Асцит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Гипербилирубинемия	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ³¹⁾	Зуд Эритема Гипергидроз Ночная потливость	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия Скелетно-мышечная боль ³²⁾	Миалгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острое поражение почек ³³⁾		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия Усталость ³⁴⁾ Отек ³⁵⁾ Боль ³⁶⁾	Гриппоподобное заболевание Астения Синдром полиорганной недостаточности Озноб	
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение количества лимфоцитов* Снижение количества лейкоцитов* Снижение концентрации гемоглобина* Снижение количества нейтрофилов* Снижение количества тромбоцитов* Повышение активности печеночных ферментов ³⁷⁾	Повышение концентрации билирубина в крови Снижение веса Снижение концентрации фибриногена в крови Повышение международного нормализованного отношения Повышение концентрации D-димера фибрина Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени Удлинение протромбинового времени	

- 1) Представленные инфекции и инвазии отражают групповые термины высокого уровня.
- 2) Гипогаμμαглобулинемия включает снижение концентрации иммуноглобулина А в крови, снижение концентрации иммуноглобулина G в крови, снижение концентрации иммуноглобулина М в крови, гипогаμμαглобулинемию, иммунодефицит, переменный неклассифицируемый иммунодефицит и снижение концентрации иммуноглобулинов.
- 3) Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включает РТПХ, РТПХ в желудочно-кишечном тракте, РТПХ в коже.
- 4) Гипоальбуминемия включает снижение концентрации альбумина в крови, гипоальбуминемию.
- 5) Гиперурикемия включает повышение концентрации мочевой кислоты в крови и гиперурикемию.
- 6) Гиперфосфатемия включает повышение концентрации фосфора в крови и гиперфосфатемию.
- 7) Гиперферритинемия включает гиперферритинемию, повышение концентрации ферритина в сыворотке крови.
- 8) Делирий включает агитацию, делирий, галлюцинацию, зрительный галлюциноз, раздражительность и неусидчивость.
- 9) Расстройства сна включают бессонницу, кошмары и расстройство сна.
- 10) Головная боль включает головную боль и мигрень.
- 11) Энцефалопатия включает автоматизм, когнитивное нарушение, состояние спутанности сознания, снижение уровня сознания, нарушение внимания, энцефалопатию, летаргию, нарушение памяти, изменения психического состояния, метаболическую энцефалопатию, сомнолентность и патологическое мышление. Энцефалопатия является доминирующей характеристикой синдрома нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками, наряду с другими симптомами.
- 12) Головокружение включает головокружение, пре-синкопе и синкопе.
- 13) Периферическая нейропатия включает дизестезию, гиперестезию, гипестезию, периферическую нейропатию, парестезию и периферическую сенсорную нейропатию.
- 14) Тремор включает дискинезию и тремор.
- 15) Нарушение двигательной функции включает мышечные спазмы, подергивание мышц, миоклонус и миопатию.
- 16) Приступ включает генерализованные тонико-клонические припадки, приступ и эпилептический статус.
- 17) Нарушения речи включают афазию, дизартрию и нарушения речи.
- 18) Невралгия включает невралгию и ишиалгию.
- 19) Атаксия включает атаксию и дисметрию.
- 20) Расстройство зрения включает помутнение в поле зрения и расстройство зрения.
- 21) Тахикардия включает синусовую тахикардию, суправентрикулярную тахикардию, тахикардию.
- 22) Сердечная недостаточность включает сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, дисфункцию левого желудочка и дисфункцию правого желудочка.
- 23) Кровоизлияние включает такие проявления как кровоизлияние в задний проход, кровянистые пузырьки, кровоизлияние в слизистую оболочку, наличие крови в моче, кровоизлияние в месте установки катетера, внутримозговое кровоизлияние, кровоизлияние в (или под) конъюнктиву, ушиб, цистит геморрагический, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, кровотечение из дуоденальной язвы, экхимоз, эпистаксис, ушиб глаза, желудочно-кишечное кровотечение, кровоточивость десен, гемартроз, гематемезис, гематохезию, гематому, гематурию, гемопизис, обильное менструальное кровотечение,

гематому в месте инъекции, межменструальные кровотечения, кровоизлияние в толстую кишку, кровоизлияние в губу, мелену, кровотечение в полость рта, кровянистые пузырьки ротовой полости, периорбитальную гематому, перитонеальную гематому, петехии, глоточное кровотечение, послепроцедурное кровотечение, легочное кровоизлияние, пурпуру, ректальное кровотечение, кровоизлияние в сетчатку глаза, кровоизлияние в области стомы, подкожную гематому, субдуральную гематому, субдуральное кровотечение, кровоизлияние в лунку зуба, трахеальное кровотечение, гематому вследствие травмы, кровотокающую опухоль, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и вагинальное кровотечение.

24) Гипотензия включает гипотензию и ортостатическую гипотензию.

25) Тромбоз включает тромбоз глубоких вен, эмболию, легочную эмболию, тромбоз, тромбоз полых вен и венозный тромбоз.

26) Кашель включает кашель, продуктивный кашель и кашель, вызванный патологией верхних дыхательных путей.

27) Одышка включает острую дыхательную недостаточность, одышку, одышку напряжения, респираторный дистресс и дыхательную недостаточность.

28) Боль в ротоглотке (орофарингеальная) включает боль во рту и боль в ротоглотке.

29) Отек легких включает острый отек легких и отек легких.

30) Боль в животе включает абдоминальный дискомфорт, боль в животе, боль в нижних отделах живота, боль в верхних отделах живота и желудочно-кишечную боль.

31) Сыпь включает дерматит, акнеформный дерматит, контактный дерматит, сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь и зудящую сыпь.

32) Скелетно-мышечная боль включает боль в спине, боль в костях, боль в боку, скелетно-мышечную боль в грудной клетке, скелетно-мышечную боль, боль в шее, боль в груди некардиального происхождения.

33) Острое повреждение почек включает острое повреждение почек, анурию, азотемию, отклонение от нормы концентрации креатинина в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови, почечную недостаточность, дисфункцию почечных канальцев и некроз почечных канальцев.

34) Усталость включает усталость и недомогание.

35) Отек включает отек лица, задержку жидкости в организме, распространенный отек, гиперволемию, локальный отек, периферический отек, периорбитальный отек и периферическую отечность.

36) Боль включает боль и боль в конечности.

37) Повышение активности печеночных ферментов включает повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение активности трансаминаз.

* Частота основана на лабораторных данных. Пациенты учитываются только для наихудшей степени, наблюдаемой после исходного уровня.

** Сокращенно ICANS, наблюдалось в клиническом исследовании по экспериментальному показанию. Симптомы или признаки могут прогрессировать и могут включать афазию, изменение уровня сознания, нарушения когнитивных навыков, моторную слабость, приступы и отек головного мозга.

Описание отдельных нежелательных реакций

СВЦ

В клинических исследованиях у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ (N=212) СВЦ был отмечен у 75% пациентов (37% со степенью 3 или 4; 0,5% (1 пациент) наблюдался летальный исход).

В продолжающемся клиническом исследовании у пациентов с ДВККЛ (N=115) СВЦ был отмечен у 57% пациентов (23% со степенью 3 или 4).

Для оценки степени тяжести СВЦ использовали шкалу Ренн: степень 1: легкие реакции, требующие поддерживающей терапии; степень 2: умеренные реакции, требующие внутривенной терапии; степень 3: тяжелые реакции, требующие применения вазопрессорных средств в низкой дозе или вспомогательной кислородной терапии; степень 4: угрожающие жизни реакции, требующие применения вазопрессорных средств в высокой дозе или интубации; степень 5: смерть.

Алгоритм клинического ведения СВЦ представлен в разделе 4.4 и таблице 1.

Инфекции и фебрильная нейтропения

У 36% пациентов с В-клеточным ОЛЛ после инфузии препарата Кимряя возникли тяжелые инфекции (степени 3 или выше), которые могут представлять угрозу для жизни или заканчиваться летальным исходом. Общая частота возникновения (все степени) составила 70% (неуточненные – 55%, вирусные – 31%, бактериальные – 24% и грибковые – 12%) (см. раздел 4.4). У 41% пациентов в течение 8 недель после инфузии препарата Кимряя возникла инфекция какого-либо типа.

У 34% пациентов с ДВККЛ возникли тяжелые инфекции (степени 3 или выше), которые могут представлять угрозу для жизни или заканчиваться летальным исходом. Общая частота возникновения (все степени) составила 58% (неуточненные – 48%, бактериальные – 15%, грибковые – 11% и вирусные – 11%) (см. раздел 4.4). У 37% пациентов в течение 8 недель возникла инфекция какого-либо типа.

Тяжелая фебрильная нейтропения (степени 3 или 4) наблюдалась у 26% детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ и у 17% пациентов с ДВККЛ. Для лечения фебрильной нейтропении до и после инфузии препарата Кимряя см. раздел 4.4.

Длительная цитопения

Предшествующая химиотерапия и терапия препаратом Кимряя очень часто приводят к

развитию цитопении.

У всех детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ в какой-то момент после инфузии препарата Кимрая отмечалась цитопения степени 3 или 4. Цитопению степени 3 или 4, не разрешившуюся к дню 28 после инфузии препарата Кимрая, устанавливали на основании данных лабораторных исследований, включавших сниженное количество лейкоцитов (50%), нейтрофилов (56%), лимфоцитов (43%), тромбоцитов (32%), а также сниженную концентрацию гемоглобина (11%).

У всех взрослых пациентов с ДВККЛ в какой-то момент после инфузии препарата Кимрая отмечалась цитопения степени 3 или 4. Цитопению степени 3 или 4, не разрешившуюся к дню 28, устанавливали на основании данных лабораторных исследований, включавших сниженное количество тромбоцитов (39%), лимфоцитов (29%), нейтрофилов (25%), лейкоцитов (21%), а также сниженную концентрацию гемоглобина (14%).

Неврологические нежелательные реакции

Большинство нейротоксических явлений возникали в течение 8 недель после инфузии и носили преходящий характер.

У 32% детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ в течение 8 недель после инфузии препарата Кимрая отмечались серьезные неврологические нежелательные реакции, включая проявления энцефалопатии и (или) делирия (у 10% – степени 3 или 4). У 20% пациентов с ДВККЛ в течение 8 недель после инфузии препарата Кимрая отмечались проявления энцефалопатии и (или) делирия (у 11% – степени 3 или 4).

Гипогаммаглобулинемия

Гипогаммаглобулинемия отмечалась у 49% пациентов, получивших терапию препаратом Кимрая для рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ, и у 17% пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ.

У беременных женщин, получивших препарат Кимрая, может возникать гипогаммаглобулинемия. У новорожденных, матери которых получали препарат Кимрая, следует определить концентрации иммуноглобулинов.

Иммуногенность

В клинических исследованиях гуморальную иммуногенность тисагенлеклейцела оценивали, измеряя концентрацию антител против мышиногo CAR19 (анти-mCAR19) в сыворотке до и после введения препарата. У большинства пациентов анти-mCAR19 антитела были обнаружены еще до введения препарата – у 84,0% детей и молодых взрослых пациентов с ОЛЛ (B2202, B2205J, B2001X) и у 93,9% взрослых пациентов с ДВККЛ (C2201).

Индукцированные терапией анти-mCAR19 антитела были обнаружены у 40,5% детей и молодых взрослых пациентов с ОЛЛ (B2202) и у 8,7% взрослых пациентов с ДВККЛ. Ни ранее существующие, ни индуцированные терапией антитела не влияли на клинический ответ, а также на экспансию и персистенцию тисагенлеклейцела. Нет никаких данных о том, что наличие ранее существующих или индуцированных терапией анти-mCAR19 антител влияет на безопасность или эффективность препарата Кимрая.

Т-клеточный иммунный ответ не наблюдался ни у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ, ни у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ.

Дети

Безопасность тисагенлеклейцела у детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ была оценена у 212 пациентов в базовом исследовании B2202 и вспомогательных исследованиях B2205J и B2001X, в которых большинство пациентов (81%) были младше 18 лет (65/79 в B2202, 54/64 в B2205J и 52/69 в B2001X). Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей отражены в подразделе «Резюме профиля безопасности» и в таблице 2 выше.

Безопасность применения тисагенлеклейцела у всех детей в возрасте до 3 лет была оценена в наблюдательном исследовании B2401 (n=43), где общий опыт безопасности применения тисагенлеклейцела в целом соответствовал известному профилю безопасности тисагенлеклейцела.

Пострегистрационный опыт применения

Следующие нежелательные реакции получены во время пострегистрационного применения

препарата Кимрая в виде спонтанных сообщений, из литературных источников, программ расширенного доступа и других нерегистрационных клинических исследований. Ввиду того, что о данных нежелательных реакциях сообщалось спонтанно от популяции неустановленного размера, не всегда представляется возможным надежно оценить их частоту или установить причинную связь с применением тисагенлеклейцела.

Частота неизвестна: анафилактические реакции/ реакции, связанные с проведением инфузии, нейротоксичность.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Не применимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX71.

Механизм действия

Тисагенлеклейцел — это препарат для аутологичной иммуноклеточной противоопухолевой терапии, включающей перепрограммирование собственных Т-лимфоцитов пациента с использованием трансгена, кодирующего химерный антигенный рецептор (CAR) с целью обнаружения и элиминации клеток, экспрессирующих CD19. CAR-рецептор состоит из фрагмента мышинового одноцепочечного антитела, распознающего CD19, который слит с внутриклеточными сигнальными доменами из 4-1BB (CD137) и CD3 zeta. Компонент CD3 zeta критически важен для запуска активации Т-лимфоцитов и их противоопухолевой активности, а компонент 4-1BB увеличивает экспансию и персистенцию тисагенлеклейцела. После связывания с клетками, экспрессирующими CD19, CAR-рецептор передает сигнал, требуемый для экспансии Т-лимфоцитов и персистенции тисагенлеклейцела.

Клиническая эффективность и безопасность

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Безопасность и эффективность терапии препаратом Кимрая у детей и молодых взрослых пациентов до 25 лет включительно с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ оценивали в одном базовом (B2202, N=79) и двух подтверждающих (B2205J, N=64 и B2101J, N=60) открытых неконтролируемых исследованиях фазы I/II, в которых препарат получили в общей сложности 203 пациента. У всех пациентов необходимые материалы были собраны с помощью лейкоцитафереза и заморожены до включения в исследование или на этапе включения.

Базовое исследование B2202 (ELIANA) — многоцентровое неконтролируемое исследование II фазы у детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ. В исследование были включены 97 пациентов, а

инфузию препарата Кимряя получили 79 пациентов; для 8 пациентов (8%) препарат Кимряя изготовить не удалось; причины выведения из исследования до инфузии препарата Кимряя включали смерть (n=7; 7%) или нежелательные явления (n=3; 3%) во время ожидания производства препарата Кимряя в клиническом исследовании. Медиана длительности наблюдения в рамках исследования, определяемого как время от инфузии препарата Кимряя до даты завершения наблюдения или выбытия из него до даты прекращения сбора данных, составила 16,0 месяцев (диапазон: 0,4–34,4). Медиана времени от инфузии препарата Кимряя до даты прекращения сбора данных составила 24,2 месяца (диапазон: 4,5–35,1). В настоящее время исследование продолжается.

Основная исходная информация, касающаяся включенных в исследование пациентов и пациентов, получивших инфузию, приведена в таблице 3. Большинство пациентов (69/79, 87%) в ожидании инфузии препарата Кимряя получали переходную терапию. 76 из 79 пациентов (96%), получивших инфузию препарата Кимряя, также получали лимфодеплетирующую химиотерапию после включения в исследование и до инфузии однократной дозы препарата Кимряя (условия проведения лимфодеплетирующей химиотерапии см. в разделе 4.2).

Таблица 3. Исследование В2202: Исходная информация по включенным пациентам и пациентам, получившим инфузию

	Включены N=97 n (%)	Получили инфузию N=79 n (%)
Возраст (годы)		
Среднее значение (стандартное отклонение (CO))	12 (5,48)	12 (5,38)
Медиана (минимум – максимум)	11 (3–27)	11 (3–24)
Категория возраста (годы) – n (%)		
< 10 лет	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 лет и <18 лет	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 лет	17 (17,5)	14 (17,7)
Пол - n (%)		
Мужчины	54 (55,7)	45 (57,0)
Женщины	43 (44,3)	34 (43)
Статус заболевания – n (%)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.01.2024 № 1252
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Первично-рефрактерное ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Рецидивное заболевание ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Трансплантация стволовых клеток в прошлом – n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Первично-рефрактерное заболевание: до включения в исследование у пациента не было подтверждено полной морфологической ремиссии. ² Рецидивное заболевание: до включения в исследование у пациента был по крайней мере один рецидив.		

Эффективность устанавливали на основании оценки первичной конечной точки, общей частоты ремиссии (ОЧР), которая включает наилучший общий ответ в форме полной ремиссии (ПР) или полной ремиссии с неполным восстановлением форменных элементов крови (ПРн) в течение 3 месяцев после инфузии, как определено независимым наблюдательным комитетом (ННК), а также вторичных конечных точек, включая длительность ремиссии (ДР) и долю пациентов, достигших ПР или ПРн с минимальной остаточной болезнью (МОБ) <0,01%, как определено методом проточной цитометрии (негативный статус МОБ). Результаты эффективности по данному исследованию представлены в таблице 4. Во всех подгруппах ОЧР была примерно одинаковой. Восемью пациентам (10,1%), у которых была достигнута ПР/ПРн после инфузии препарата Кимряя, в фазе ремиссии была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; из них 6 пациентам (7,6%) трансплантация была проведена в первые 6 месяцев после инфузии (в фазе ремиссии). Инфузию препарата Кимряя проводили в квалифицированном медицинском учреждении как госпитализированным, так и амбулаторным пациентам.

Таблица 4. Исследование В2202: результаты оценки эффективности у детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)

Первичная конечная точка	Включенные пациенты N=97	Пациенты, получившие инфузию N=79

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.01.2024 № 1252
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Общая частота ремиссии (ОЧР)^{1,2}, n (%)	65 (67,0)	65 (82,3)
95% ДИ	(56,7, 76,2) p<0,0001	(72,1, 90,0) p<0,0001
ПР ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
ПРН ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Ключевая вторичная конечная точка	N=97	N=79
ПР или ПРН с МОБ-негативным костным мозгом ^{5,6} , n (%)	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
95% ДИ		
Длительность ремиссии (ДР)⁷	N=65	N=65
Бессобытийная вероятность (%) через 12 месяцев	66,3	66,3
Бессобытийная вероятность (%) через 18 месяцев	66,3	66,3
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	Не достигнута (20,0, НПО ⁹)	Не достигнута (20,0, НПО)
Другая вторичная конечная точка	N=97	N=79
Общая выживаемость (ОВ)⁸		
Вероятность выживания (%) через 12 месяцев	69,8	76,4
Вероятность выживания (%) через 24 месяца	56,9	66,3
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	Не достигнута (19,4, НПО)	Не достигнута (28,2, НПО)
<p>¹ Требуется, чтобы статус ремиссии сохранялся в течение минимум 28 дней в отсутствие клинических признаков рецидива.</p> <p>² Номинальное одностороннее точное р-значение, основанное на нулевой гипотезе Н₀ (ОЧР ≤20%) против альтернативной гипотезы Н_а (ОЧР >20%).</p> <p>³ ПР (полную ремиссию) определяли как содержание бластов в костном мозге < 5%, содержание бластов в крови < 1%, отсутствие признаков экстрамедуллярного заболевания и полное восстановление форменных элементов в периферической крови (количество тромбоцитов > 100 000/мкл и абсолютное количество нейтрофилов [АКН] >1000/мкл) в отсутствие переливания крови.</p> <p>⁴ ПРН (полную ремиссию с неполным восстановлением форменных элементов крови) определяли как содержание бластов в костном мозге < 5%, содержание бластов в крови <1%, отсутствие признаков экстрамедуллярного заболевания при отсутствии полного восстановления форменных элементов периферической крови, с переливанием крови или без такового.</p> <p>⁵ Негативный статус МОБ (минимальной остаточной болезни) определяли как уровень МОБ < 0,01% (по данным проточной цитометрии).</p> <p>⁶ Номинальное одностороннее точное р-значение, основанное на нулевой гипотезе</p>		

H_0 (частота МОБ-негативной ремиссии $\leq 15\%$) против альтернативной гипотезы H_a ($>15\%$).

- 7 ДР определяли как время от начала ПР или ПРн до рецидива или смерти от имеющегося заболевания, в зависимости от того, что случилось раньше (N=65).
- 8 ОВ определяли как время от даты инфузии препарата Кимрая до даты смерти по любой причине для пациентов, получивших инфузию, и как время от даты включения до даты смерти по любой причине для пациентов, включенных в исследование.
- 9 Не подлежит оценке

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), оценивали с помощью опросников PedsQL и EQ-5D, которые заполняли пациенты в возрасте 8 лет и старше (n=61). Среди пациентов, ответивших на терапию (n=51), среднее (СО) изменение общего балла по шкале PedsQL относительно исходного значения составило 13,1 (13,45) к месяцу 3, 15,4 (16,81) к месяцу 6 и 25,0 (19,09) к месяцу 12, а среднее (СО) изменение балла по шкале EQ-5D VAS относительно исходного значения составило 16,0 (16,45) к месяцу 3, 15,3 (18,33) к месяцу 6 и 21,7 (17,14) к месяцу 12, что указывает на клинически значимое общее улучшение КЖСЗ после инфузии препарата Кимрая.

Подтверждающее исследование B2205J (ENSIGN) — многоцентровое неконтролируемое исследование II фазы у детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ. Это исследование имело сходный дизайн и примерно такую же популяцию включенных пациентов, что и базовое исследование B2202. Основное различие между двумя исследованиями состояло в определении первичной конечной точки эффективности, ОЧР, которую в исследовании B2205J оценивали в течение 6 месяцев после инфузии препарата Кимрая, а в базовом исследовании — в течение 3 месяцев. Из 75 включенных пациентов инфузию препарата Кимрая получили 64 пациента; для 5 пациентов (6,7%) препарат Кимрая изготовить не удалось, а 6 пациентов (8,0%) умерли, не дождавшись изготовления препарата Кимрая в рамках клинического исследования. Медиана длительности наблюдения в рамках исследования, определяемого как время от инфузии препарата Кимрая до даты завершения исследования или выбытия из него до даты прекращения сбора данных для окончательного анализа, составила 12,2 месяцев (диапазон: 0,4–49,3). Медиана времени от инфузии препарата Кимрая до даты прекращения сбора данных составила 31,7 месяцев (диапазон: 17,6–56,0).

Для пациентов, получивших инфузию, медиана ~~возраста составила 12,5 лет (диапазон: 3–25)~~; среди этих пациентов было 34 (53,1%) женщины и 30 (46,9%) мужчин, у 10,9% имелось первично-рефрактерное заболевание, а у 89,1% — рецидивное заболевание; у 43,8% пациентов ранее была проведена по крайней мере одна трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В выборке включенных пациентов исходные характеристики заболевания существенно не различались у пациентов разного возраста (медиана возраста 13,0 лет, диапазон: 3–25 лет) и пола (46,7% женщин и 53,3% мужчин), пациентов с первично-рефрактерным заболеванием (10,7%) и пациентов, которым ранее была проведена трансплантация (42,7%). Большинство пациентов, получивших инфузию (57/64, 89,1%), в ожидании инфузии препарата Кимряя получали переходную терапию. 60 из 64 пациентов (93,8%), получивших инфузию препарата Кимряя, также получали лимфодеплетирующую химиотерапию после включения в исследование и до инфузии однократной дозы препарата Кимряя.

Эффективность устанавливали на основании оценки первичной конечной точки, ОЧР, которая включала в себя наилучший общий ответ в виде ПР или ПРн, которые сохранялись в течение по крайней мере 28 дней в течение 6 месяцев после инфузии, как определено ННК, а также вторичных конечных точек, включая ДР, долю пациентов, достигших ПР или ПРн с негативным статусом МОБ и ОВ. Среди пациентов, получивших инфузию, ПР или ПРн возникли у 45 пациентов (ОЧР составила 70,3%; у 59,4% возникла ПР, а у 10,9% — ПРн). ПР/ПРн с МОБ-негативным костным мозгом была отмечена у 43 пациентов (67,2%). Медиана ДР не была достигнута, а бессобытийная вероятность через 12 месяцев составила 70,5%. Вероятность выживания через 24 месяца составила 54,7%, а расчетная медиана ОВ составила 29,9 месяцев (95% ДИ: 15,1, 42,4). Результаты оценки ОВ были подтверждены дополнительными анализами ОВ, в которые были включены пациенты, перешедшие в отдельное исследование с длительным периодом наблюдения (медиана ОВ — 29,9 месяцев [95% ДИ: 15,2, НПО] с вероятностью выживания через 24 месяца, составляющей 57,6%; медиана длительности наблюдения на предмет ОВ составила 25,9 месяцев). Семи пациентам (10,9%), у которых была достигнута ПР/ПРн после инфузии препарата Кимряя, в фазе ремиссии в ходе исследования была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; из них 5 пациентам (7,8%) трансплантация была проведена в первые 6 месяцев после инфузии. Согласно оценке эффективности для включенных пациентов

(n=75), ОЧР составила 60,0% (ПР, 50,7%; ПРн, 9,3%; МОБ-негативный костный мозг, 57,3%). Общая выживаемость в популяции включенных пациентов соответствует данным для популяции пациентов, получивших инфузию.

Особые группы пациентов

Никаких различий в эффективности или безопасности между разными возрастными подгруппами выявлено не было.

Пациенты с активным лейкозом ЦНС

Из четырех пациентов с активным лейкозом ЦНС (то есть ЦНС-3), включенных в исследование В2101J, у трех возник СВЦ (степени 2-4) и преходящие неврологические нарушения (степени 1-3), которые разрешились в течение 1-3 месяцев после инфузии. Один пациент умер от прогрессирования заболевания, а у остальных 3 пациентов возникла ПР или ПРн, и они оставались в живых через 1,5-2 года после инфузии.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Безопасность и эффективность терапии препаратом Кимряя у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ, которые получили ≥ 2 линий химиотерапии, включавшей ритуксимаб и антрациклин, или у которых возник рецидив после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), оценивали в рамках открытого, базового, неконтролируемого исследования. В исследование С2201 не включали пациентов с В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами (ТНRLBCL), первичной кожной В-крупноклеточной лимфомой, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (РМВСL), EBV-положительной ДВККЛ пожилых, с трансформацией Рихтера и лимфомой Беркитта.

Базовое исследование С2201 (JULIET) — многоцентровое неконтролируемое исследование II фазы у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ. Инфузия препарата Кимряя была проведена 115 из 167 включенных пациентов. Приблизительно 31% пациентов прекратили участие в исследовании до инфузии препарата Кимряя. Для 13 пациентов (8%) препарат Кимряя изготовить не удалось. К числу других причин прекращения участия в исследовании до инфузии препарата Кимряя относились смерть (n=16; 10%), решение врача/прогрессирование первичного заболевания (n=16; 10%),

решение пациента (n=2; 1%), несоблюдение ~~требований протокола (n=1; 1%)~~ или нежелательные явления (n=4; 2%), которые возникли, пока пациент ожидал изготовления препарата Кимряя в рамках клинического исследования. Медиана длительности наблюдения в рамках исследования, определяемого как время от инфузии препарата Кимряя до даты завершения наблюдения или выбытия из него до даты прекращения сбора данных, составила 7,7 месяцев (диапазон: 0,4–50,0). Медиана времени от инфузии препарата Кимряя до даты прекращения сбора данных составила 40,3 месяцев (диапазон: 24,0–52,6). В настоящее время исследование продолжается.

Основная исходная информация, касающаяся включенных пациентов и пациентов, получивших инфузию, приведена в таблице 5. У всех пациентов необходимые материалы были собраны с помощью лейкоцитафереза и заморожены до включения в исследование или на этапе включения. Большинство пациентов (103/115, 90%) получали переходную терапию для стабилизации заболевания. Тип и длительность переходной терапии врач определял по своему усмотрению. Лимфодеплетирующую химиотерапию до инфузии препарата Кимряя получали 107/115 пациентов (93%). Однократную внутривенную инфузию препарата Кимряя ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов) проводили в квалифицированном медицинском учреждении как госпитализированным, так и амбулаторным пациентам.

Таблица 5. Исследование C2201: исходная информация по включенным пациентам и пациентам, получившим инфузию

	Включены N=167 n (%)	Получили инфузию N=115 n (%)
Возраст (годы)		
Среднее значение (стандартное отклонение)	56 (12,9)	54 (13,1)
Медиана (минимум – максимум)	58 (22–76)	56 (22–76)
Категория возраста (годы) – n (%)		
< 65 лет	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 лет	47 (28,1)	26 (22,6)
Пол - n (%)		
Мужчины	105 (62,9)	71 (61,7)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.01.2024 № 1252
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Женщины	62 (37,1)	44 (38,3)
Предшествующая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТСК) – n (%)		
Нет	93 (55,7)	59 (51,3)
Да	74 (44,3)	56 (48,7)
Заболевание стадии III/IV при включении в исследование – n (%)		
Нет	36 (21,6)	27 (23,5)
Да	131 (78,4)	88 (76,5)
Число предшествующих линий противоопухолевой терапии – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Статус заболевания – n (%)		
Рефрактерность к последней линии терапии	98 (58,7)	63 (54,8)
Рецидив на фоне последней линии терапии	69 (41,3)	52 (45,2)

Эффективность препарата Кимрия устанавливали на основании оценки первичной конечной точки, частоты наилучшего общего ответа (ЧОО), который включает полный ответ (ПО) и частичный ответ (ЧО), как определено ННК, а также вторичных конечных точек, включая длительность ответа (ДО) (таблица 6).

Таблица 6. Исследование C2201: результаты оценки эффективности у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ после двух или более линий системной терапии

	Включенные пациенты N=167	Пациенты, получившие инфузию N=115
Первичная конечная точка¹	N=147	N=99
Частота общего ответа (ЧОО) (ПО+ЧО) ² , n (%) 95% ДИ	54 (36,7) (28,9, 45,1)	54 (54,5) (44,2, 64,6)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.01.2024 № 1252
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

ПО, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
ЧО, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Ответ через 3 месяца	N=147	N=99
ЧОО (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
ПО (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Ответ через 6 месяцев	N=147	N=99
ЧОО (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
ПО (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Длительность ответа (ДО)³	N=54	N=54
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	Не достигнута (10,0, НПО ⁵)	Не достигнута (10,0, НПО ⁵)
Вероятность отсутствия рецидива (%) через 12 месяцев	63,4	63,4
Вероятность отсутствия рецидива (%) через 18 месяцев	63,4	63,4
Вероятность отсутствия рецидива (%) через 24 месяца	60,8	60,8
Вероятность отсутствия рецидива (%) через 30 месяцев	60,8	60,8
Другие вторичные конечные точки	N=167	N=115
Общая выживаемость (ОВ) ⁴		
Вероятность выживания (%) через 12 месяцев	41,0	48,2
Вероятность выживания (%) через 24 месяца	33,3	40,4
Вероятность выживания (%) через 36 месяцев	29,0	36,2
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	8,2 (5,8, 11,7)	11,1 (6,6, 23,9)
<p>¹ Анализ первичной конечной точки был основан на данных всех пациентов, для которых препарат Кимрая был изготовлен на предприятии компании «Новартис» в США.</p> <p>² ЧОО — процент пациентов с наилучшим общим ответом (НОО), включающим ПО или ЧО, которые установлены на основе критериев ответа Лугано (Cheson 2014); пациентов, не получивших инфузию, относили к категории «НОО неизвестен» (то есть считали их не ответившими на терапию).</p> <p>³ ДО определяли как время от момента достижения ПО или ЧО до рецидива или смерти от ДВККЛ (в зависимости от того, что наступило раньше).</p> <p>⁴ ОВ определяли как время от даты инфузии препарата Кимрая до даты смерти по любой причине для пациентов, получивших инфузию (N=115), и как время от даты включения до даты смерти по любой причине для пациентов, включенных в исследование (N=167).</p> <p>⁵ Не подлежит оценке.</p>		

У 16 из 41 пациентов, достигших ПО, первоначально в качестве общего ответа заболевания был достигнут ЧО, который со временем улучшился до ПО; у большинства пациентов

(13/16) такой переход ЧО к ПО случился в течение 6 месяцев после инфузии тисагенлеклейцела. Во всех подгруппах ЧОО была примерно одинаковой.

Особые группы пациентов

Имеется недостаточно данных для того, чтобы установить, имеются ли какие-либо различия в эффективности или безопасности между разными возрастными подгруппами; однако данные по клинической пользе и безопасности у пожилых пациентов с ДВККЛ старше 65 лет (23% от исследуемой популяции) были сопоставимы с данными для всей популяции.

Дети

Исследование В2401

Наблюдательное исследование (В2401) проводилось для сбора данных о долгосрочной безопасности и эффективности тисагенлеклейцела у пациентов, из реестров Международного центра исследований трансплантации крови и костного мозга (СІВМТR) и Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ). В исследование были включены 617 (СІВМТR: 570; ЕВМТ: 47) детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ на момент прекращения сбора данных. Производство препарата Кимрая для пациентов в возрасте до 3 лет и с низким весом было осуществимо; 43 пациента (СІВМТR: 40, ЕВМТ: 3) на момент инфузии были младше 3 лет. Медиана времени от инфузии препарата Кимрая до даты прекращения сбора данных детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ составила 11,8 месяцев для СІВМТR и 9,0 месяцев для ЕВМТ.

Среди пациентов в возрасте до 3 лет, включенных в группу исследования эффективности (n=33), ПР (включая ПРн) в виде НОО была зарегистрирована у 26 пациентов (78,8%) (95% ДИ: 61,1, 91,0), и все 15 пациентов с ПР (включая ПРн) и с сообщенными данными МОБ были МОБ-негативными во время последующего наблюдения. Предполагаемый показатель ДР на 12-м месяце составил 62,7% (95% ДИ: 35,0, 81,3).

Общий уровень безопасности у пациентов в возрасте до 3 лет с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ в целом соответствовал известному профилю безопасности тисагенлеклейцела.

Исследование C2202

Исследование II фазы тисагенлеклейцела (C2202, BIANCA) было проведено у 33 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой (НХЛ) у детей и молодых взрослых. Из 33 пациентов, которым вводили тисагенлеклейцел, у 28 пациентов (24 пациента в возрасте 3-17 лет и 4 пациента в возрасте 20-22 лет) до инфузии было поддающееся измерению заболевание, и они включены в группу для анализа эффективности (EAS).

В исследование были включены пациенты с лимфомой Беркитта (n=15), ДВККЛ (n=8), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (n=3), лимфомой серой зоны (n=1) и лимфомой высокой степени с перестройками генов MYC и BCL2 (n=1). Среди этих пациентов медиана возраста составила 14,0 лет (диапазон: от 3 до 22 лет), 9 (32,1%) были женщинами и 19 (67,9%) - мужчинами. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 1 (диапазон: 1-3), 17,9% пациентов перенесли одну предшествующую трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Все пациенты, за исключением одного (96,4%), получали переходную химиотерапию в ожидании введения тисагенлеклейцела. Пациенты получали одобренную дозу тисагенлеклейцела для детей с ОЛЛ.

Результаты EAS показали, что ЧОО составила 32,1% (95% ДИ: 15,9, 52,4), при этом ПО составил 7,1%. Анализ подгрупп показал более низкую ЧОО у пациентов с лимфомой Беркитта (20%, 95% ДИ: 4,3, 48,1) по сравнению с пациентами с ДВККЛ (37,5%, 95% ДИ: 8,5, 75,5) или другими диагнозами, включенными в исследование (60,0%, 95% ДИ: 14,7, 94,7).

Общая оценка безопасности у детей и молодых взрослых пациентов с CD19+ рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной НХЛ, которым вводили тисагенлеклейцел в исследовании C2202, соответствовала известному профилю безопасности тисагенлеклейцела. Никаких новых сигналов безопасности замечено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

После инфузии препарата Кимрая у детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ и рецидивирующей или

рефрактерной ДВККЛ клетки, входящие в тисагенлеклейцел, как правило, сначала быстро размножались (экспансия), а затем их концентрация медленно снижалась, причем снижение описывалось биэкспоненциальной кривой. Высокая вариабельность между пациентами для всех показаний была связана с показателями воздействия *in vivo* ($AUC_{0-28д}$ и C_{max}).

Клеточная кинетика у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ

Основные параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ приведены в таблице 7 ниже. По данным количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР), максимальная экспансия (C_{max}) у пациентов с ПР/ПРН (n=103) была приблизительно в 1,6 раз выше, чем у пациентов, не ответивших на терапию (НО) (n=10). У пациентов, не ответивших на терапию, экспансия возникала позднее и достигала более низких уровней, чем у пациентов с ПР/ПРН.

Таблица 7. Параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ (исследования В2202 и В2205J)

Параметр	Итоговая статистика	Пациенты, ответившие на терапию (ПР/ПРН) N=105	Пациенты, не ответившие на терапию (НО) N=12
C_{max} (копий/мкг)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (сут)	Медиана [мин;макс], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
$AUC_{0-28д}$ (копий/мкг*сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{посл}$	Медиана [мин;макс], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Клеточная кинетика у взрослых пациентов с ДВККЛ

Основные параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у пациентов с ДВККЛ приведены в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ

Параметр	Итоговая статистика	Пациенты, ответившие на терапию (ПО и ЧО) N=43	Пациенты, не ответившие на терапию (СЗ/ПЗ/неизвестно) N=72
C_{\max} (копий/мкг)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T_{\max} (сут)	Медиана [мин;макс], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC_{0-28d} (копий/мкг*сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
$T_{\text{посл}}$	Медиана [мин;макс], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

СЗ – стабильное заболевание, ПЗ – прогрессирующее заболевание

Распределение

У детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ было показано, что тисагенлеклейцел присутствует в крови и в костном мозге более 2 лет. К дню 28 содержание тисагенлеклейцела в костном мозге составляло 47,2% от его содержания в крови, в то время как через 3 и 6 месяцев его содержание в костном мозге составляло соответственно 68,3% и 69% от его содержания в крови (исследования В2202 и В2205J). У детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ тисагенлеклейцел также проникал в спинномозговую жидкость и персистировал в ней до 1 года (исследование В2101J).

У взрослых пациентов с ДВККЛ (исследование С2201), у которых возник полный ответ на терапию, тисагенлеклейцел обнаруживался в периферической крови до 3 лет, а в костном мозге — до 9-го месяца. И у пациентов, ответивших на терапию, и у пациентов, не ответивших на нее, содержание препарата в костном мозге к дню 28 составляло 70% от его содержания в крови, а к месяцу 3 — 50%.

Выведение

Кривая выведения препарата Кимряя описывает биекспоненциальное снижение его концентрации в периферической крови и костном мозге.

Линейность/нелинейность

Очевидной связи между дозой препарата и значениями $AUC_{0-28д}$ или C_{max} не выявлено.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Диаграммы разброса данных по клеточной кинетике в зависимости от возраста (от 22 до 76 лет) не позволили выявить значимой взаимосвязи между параметрами клеточной кинетики ($AUC_{0-28д}$ и C_{max}) и возрастом.

Пол

Пол не является значимым фактором, влияющим на экспансию тисагенлеклейцела у пациентов с В-клеточным ОЛЛ и ДВККЛ. Среди получивших терапию препаратом Кимряя участников исследования В2202 женщины составляли 43%, а мужчины — 57%, а среди участников исследования С2201 женщины составляли 38%, а мужчины — 62%.

Раса/этническая принадлежность

Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о влиянии расы/этнической принадлежности на экспансию препарата Кимряя у детей и молодых взрослых пациентов с ОЛЛ и ДВККЛ. Среди участников исследования В2202 доля представителей белой европеоидной расы составляла 73,4%, азиатов — 12,7%, а пациентов другой этнической принадлежности — 13,9%. Среди участников исследования С2201 доля представителей белой европеоидной расы составляла 85%, азиатов — 9%, лиц негроидной расы или афроамериканцев — 4%; раса трех пациентов (3%) была неизвестна.

Масса тела

Для пациентов с ОЛЛ и ДВККЛ разного веса (ОЛЛ: 14,4–137 кг; ДВККЛ: 38,4–186,7 кг) были построены диаграммы разброса данных кПЦР, отражающих параметры клеточной кинетики в зависимости от массы тела; эти диаграммы не выявили очевидной взаимосвязи

между параметрами клеточной кинетики и массой тела.

Предшествующая трансплантация

Предшествующая трансплантация не влияла на экспансию/персистенцию препарата Кимряя у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ или у пациентов с ДВККЛ.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклиническая оценка безопасности препарата Кимряя включала оценку таких рисков безопасности, как возможный неконтролируемый рост трансдуцированных Т-лимфоцитов *in vitro* и *in vivo*, а также дозозависимая токсичность, биораспределение и персистенция. В проведенных исследованиях упомянутых рисков выявлено не было.

Канцерогенность и мутагенность

Анализы генотоксичности и исследования канцерогенного действия у грызунов непригодны для оценки риска инсерционного мутагенеза в случае генетически модифицированных препаратов, предназначенных для клеточной терапии. Альтернативных моделей на животных, которые бы подходили для этой цели, не существует.

В проведенных *in vitro* исследованиях экспансии CAR-положительных Т-лимфоцитов (Кимряя) от здоровых доноров и пациентов не было получено никаких данных, указывающих на трансформацию и (или) иммортализацию Т-лимфоцитов. В исследованиях *in vivo*, проведенных у мышей с угнетенным иммунитетом и продолжавшихся до 7 месяцев (что соответствует максимальному значимому периоду наблюдения за мышами с угнетенным иммунитетом), не было выявлено признаков атипичного клеточного роста или признаков клональной экспансии клеток. С использованием препаратов Кимряя, изготовленных из клеток 14 разных доноров (12 пациентов и 2 здоровых добровольца), был проведен анализ участков встраивания лентивирусного вектора в геном. Никаких признаков предпочтительного встраивания вируса вблизи проблемных генов или преимущественного размножения клеток, несущих проблемные участки встраивания, выявлено не было.

Репродуктивная токсичность

Доклинических исследований репродуктивной токсичности не проводили ввиду отсутствия подходящих моделей на животных.

Исследования у неполовозрелых животных

Исследований токсического действия у неполовозрелых животных не проводили.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Плазма-Лит А для инъекций, рН 7,4 (электролитный раствор для инъекций, тип 1):
 - натрия хлорид,
 - калия хлорид,
 - магния хлорид,
 - натрия ацетат,
 - натрия глюконат;
- декстроза и натрия хлорид для инъекций:
 - декстроза,
 - натрия хлорид,
 - 5'-гидроксиметилфурфурол;
- декстран 40 в декстрозе для инъекций:
 - декстран 40,
 - декстроза 5 %,
 - 5'-гидроксиметилфурфурол;
- альбумин человеческий, 25 %:
 - альбумин,
 - натрий,
 - калий,
 - N-ацетилтриптофанат,
 - каприлат,
 - алюминий;
- диметилсульфоксид, 100 %:
 - диметилсульфоксид,

- диметилсульфон.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

9 месяцев.

Препарат следует вводить сразу после размораживания. После размораживания препарат следует хранить при комнатной температуре (20–25°C) и ввести пациенту 30-минутной инфузией (учитывая возможные перерывы в ходе инфузии), с тем чтобы обеспечить максимальную жизнеспособность клеток, входящих в состав препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже -120°C, в газовой фазе жидкого азота.

Условия хранения лекарственного препарата после его размораживания см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

От 10 до 30 мл препарата помещают в мешки для глубокой заморозки (криомешки) объемом 50 мл и от 30 до 50 мл препарата – в мешки для глубокой заморозки объемом 250 мл. Мешки состоят из первичной, стерилизованной гамма-излучением фольги из этилвинилацетата (ЭВА) и имеют два герметично запаянных выходных порта и одну впускную трубку из ЭВА, запаянную на одном конце мешка и разделенную на другом конце Y-образным соединителем на две трубки из поливинилхлорида (ПВХ), каждая из которых оканчивается люэровским переходником с гнездовым разъемом.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Осмотр и размораживание инфузионного(-ых) мешка(-ов)

Размораживать препарат следует непосредственно перед использованием.

Во время размораживания инфузионный мешок ~~следует поместить~~ внутрь второго мешка, чтобы защитить порты от загрязнения и избежать разбрызгивания в случае протекания мешка, хотя это и маловероятно. Препарат Кимряя следует размораживать при 37°C либо в водяной бане, либо методом сухой разморозки до тех пор, пока в инфузионном мешке не будет видно льда. Мешок следует немедленно извлечь из устройства для размораживания и хранить при комнатной температуре (20-25°C) до инфузии. Если терапевтическая доза была поставлена более чем в одном инфузионном мешке, второй мешок следует разморозить лишь после завершения инфузии содержимого первого мешка.

С препаратом Кимряя не следует производить никаких манипуляций. Например, препарат Кимряя до инфузии не следует промывать (осаждать и ресуспендировать в новой среде). Перед размораживанием инфузионный(-е) мешок(-ки) следует осмотреть на предмет повреждений или трещин. Если в инфузионном мешке обнаружены повреждения или утечка, инфузию проводить не следует, а мешок следует утилизировать в соответствии с местными процедурами по обращению с биологическими отходами (см. раздел 4.2).

Меры предосторожности, которые необходимо соблюдать при транспортировке и утилизации лекарственного препарата

В учреждении препарат Кимряя следует перевозить в закрытых ударопрочных и герметичных контейнерах.

Препарат Кимряя содержит генетически модифицированные человеческие клетки крови. Неиспользованный лекарственный препарат или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными инструкциями по обращению с биологическими отходами. При обращении с любыми материалами, находившимися в контакте с препаратом Кимряя (твердыми и жидкими отходами), и утилизации таких материалов следует соблюдать местные инструкции по обращению с биологическими отходами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

Тел.: +7 (495) 967 12 70

Факс: +7 (495) 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002162)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 12.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кимряя доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>