

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

Кимрая, $1,2 \times 10^6 - 6,0 \times 10^8$ 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 мышиного 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 Кимрая 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

NK-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 рецидивирующими или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) после двух и более линий системной терапии.
- Взрослых пациентов с рецидивирующими или рефрактерной фолликулярной лимфомой (ФЛ) после двух или 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 оснащенным 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 Кимрая обычно занимает от 3 до 4 недель. Препарата Кимрая предназначен только для аутологичного применения (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Препарат Кимрая 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 и ФЛ:

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

Кондиционирование перед проведением терапии (лимфодеплелирующая химиотерапия)

До начала лимфодеплелирующей химиотерапии следует подтвердить доступность препарата Кимрая.

Инфузию препарата Кимрая при применении по показанию В-клеточный ОЛЛ и ДВККЛ рекомендуется проводить через 2-14 дней после завершения лимфодеплелирующей химиотерапии. При применении по показанию ФЛ введение препарата Кимрая рекомендуется через 2-6 дней после завершения лимфодеплелирующей химиотерапии.

Лимфодеплелирующая 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 лимфодеплелирующей химиотерапии и инфузией препарата Кимрая составляет менее 4 недель, а число лейкоцитов составляет > 1000 клеток/мкл, то перед проведением инфузии препарата Кимрая пациенту следует снова провести лимфодеплелирующую химиотерапию.

B-клеточный ОЛЛ

Рекомендуется следующая схема лимфодеплелирующей химиотерапии:

- Флударабин ($30 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 4 дней) и циклофосфамид ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 2 дней, начиная с первой дозы флударарабина).

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 лимфодеплелирующей химиотерапии, следует использовать следующую схему:

- Цитарабин ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 2 дней) и этопозид ($150 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 3 дней, начиная с первой дозы цитарарабина).

ДВККЛ и ФЛ

Рекомендуется следующая схема лимфодеплелирующей химиотерапии:

- Флударабин ($25 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 3 дней) и циклофосфамид ($250 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 3 дней, начиная с первой дозы флударарабина).

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 лимфодеплелирующей химиотерапии, следует использовать следующую схему:

- Бендамустин ($90 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно каждый день в течение 2 дней).

Премедикация

Для минимизации потенциальных острых инфузационных 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 глюкокортикоидов 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. Материал лейкафереза от таких пациентов не будет принят для производства препарата Кимрая. 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 возрастала вероятность возникновения нежелательных реакций, характерных для препарата Кимрая, поэтому требуется особенное наблюдение.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

B-клеточный ОЛЛ

Опыт применения препарата у пациентов данной категории с рецидивирующими или рефрактерным B-клеточным ОЛЛ ограничен. Безопасность и эффективность препарата Кимрая не установлены.

ДВККЛ и ФЛ

Коррекция дозы препарата у данной категории пациентов не требуется.

Дети

B-клеточный ОЛЛ

На данный момент имеется ограниченный опыт применения препарата Кимрая 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 Кимрая 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.

ФЛ

Безопасность и эффективность препарата Кимрая у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Кимрая предназначен только для внутривенного введения.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата Кимрая или при

обращении с ним

Препарат Кимрая содержит генетически модифицированные человеческие клетки крови. Поэтому медицинские специалисты, работающие с препаратом Кимрая, 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 Кимрая, следует убедиться в том, что пациент, которому проводится инфузия, соответствует идентификатору пациента на инфузионном(-ых) мешке(-ах) с препаратом Кимрая.

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

Размораживать препарат Кимрая 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 Кимрая был готов для инфузии к тому моменту, когда будет подготовлен реципиент.

После размораживания препарата Кимрая 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 Кимрая обнаружены повреждения или утечка, инфузию проводить не следует, а мешок следует утилизировать в соответствии с процедурами биобезопасности.

Способ применения

С препаратом Кимрая не следует производить никаких манипуляций. Например, препарат Кимрая до инфузии не следует промывать (осаждать и ресусPENDИРОВАТЬ в новой среде).

Пациенту следует ввести всё содержимое инфузионного мешка.

Препарат Кимрая 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 Кимрая инфузионный мешок из-под препарата Кимрая 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 Кимрая составляет \leq 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 (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении). Следует принимать во внимание противопоказания к лимфодеплелирующей химиотерапии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

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

Аутологичное применение

Препарат Кимрая предназначен исключительно для аутологичного применения, и ни при каких условиях не должен вводиться другим пациентам. Препарат Кимрая не должен вводиться, если информация на инфузионном мешке и документации для серии, сопровождающей препарат Кимрая, не соответствует личности пациента.

Причины для переноса инфузии на более поздний срок

В связи с рисками, связанными с применением препарата Кимрая, 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 лимфодеплелирующей химиотерапии.

Передача возбудителя инфекции

Несмотря на то, что Кимрая тестируется на стерильность и отсутствие микоплазменной инфекции, существует риск передачи возбудителей инфекции. Врачи, вводящие препарат Кимрая, должны наблюдать пациентов по поводу признаков и симптомов инфекций после применения препарата и назначать соответствующее лечение, при необходимости.

Донорство крови, органа, ткани или клеток

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

Активный лейкоз или лимфома центральной нервной системы (ЦНС)

Опыт применения препарата Кимрая у пациентов с активным лейкозом ЦНС или активной лимфомой ЦНС ограничен, поэтому соотношение польза/риск в случае применения препарата Кимрая у пациентов этой категории не установлено.

Синдром высвобождения цитокинов

После инфузии препарата Кимрая 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 Кимрая у педиатрических и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ, в течение 1-9 дней (медиана времени до начала – 3 дня) после инфузии препарата Кимрая у взрослых пациентов с ДВККЛ и в течение 1-14 дней (медиана времени до начала – 4 дня) после инфузии препарата Кимрая у

взрослых пациентов с ФЛ. 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 и 4 дня у взрослых пациентов с ФЛ.

Симптомы СВЦ могут включать лихорадку, озноб, миалгию, артralгию, 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 аспартатаминотрансферазы (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 лимфодеплелирующей химиотерапии, активная инфекция и ранее начало лихорадки или СВЦ после инфузии препарата Кимрая. Установлено, что высокая опухолевая нагрузка до инфузии препарата Кимрая является фактором риска развития тяжелого течения СВЦ у взрослых пациентов с ДВККЛ.

Перед применением препарата Кимрая 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 Кимрая

Для снижения риска возникновения или лечения осложнений СВЦ (см. выше) пациенты,

применяющие препарат Кимрая, могут получать терапию на основе антител к интерлейкину-6 (например, тоцилизумаб) вместе с или без сопутствующего применения кортикоидов. Стратегии лечения СВЦ могут быть выбраны на основе последней редакции релевантных национальных рекомендаций и/или подходящих местных институциональных / академических рекомендаций. Перед инфузией препарата Кимрая 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. После введения тоцилизумаба и кортикоидов 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 Кимрая, применять не рекомендуется.

Неврологические нежелательные реакции

На фоне применения препарата Кимрая могут возникать неврологические нарушения (также известные как синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (ICANS)), 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 8 дней у пациентов с В-клеточным ОЛЛ, 6 дней у пациентов с ДВККЛ и 9 дней у пациентов с ФЛ. Медиана времени до разрешения таких нарушений составляла 7 дней у пациентов с В-клеточным ОЛЛ, 13 дней у пациентов с ДВККЛ и 2 дня у пациентов с ФЛ. Неврологические нарушения могут возникать одновременно с СВЦ, после разрешения СВЦ или в отсутствие СВЦ.

Пациентов следует наблюдать на предмет неврологических нарушений. Для снижения

риска возникновения или лечения неврологических нарушений (включая ICANS, см. выше), пациенты, применяющие препарат Кимрая, могут получать поддерживающую терапию в соответствии с релевантными клиническими рекомендациями и /или подходящими местными институциональными / академическими рекомендациями.

Инфекции и фебрильная нейтропения

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

После инфузии препарата Кимрая 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 Кимрая 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 Кимрая 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, инфузционную терапию и другую поддерживающую терапию, в зависимости от клинических показаний.

У пациентов, достигших полной ремиссии после инфузии препарата Кимрая, риск инфекции может увеличиться из-за снижения уровня 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 лимфодеплелирующей химиотерапии и инфузии препарата Кимрая, и ее следует вести в соответствии со стандартными руководствами. У большинства пациентов, у которых цитопения сохранялась до 28 дня после инфузии препарата Кимрая, 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 Кимрая или до разрешения СВЦ.

Вторичные злокачественные новообразования

У пациентов, получающих терапию препаратом Кимрая, могут развиваться вторичные злокачественные новообразования или рецидив их онкологического заболевания. Т-клеточные злокачественные новообразования возникали после лечения гематологических злокачественных новообразований с помощью BCMA- и CD19-направленной генетически модифицированной аутологичной Т-клеточной иммунотерапии, включая препарат Кимрая. Т-клеточные злокачественные новообразования из зрелых клеток, включая CAR-положительные опухоли, могут появиться уже через несколько недель после инфузии и могут привести к летальному исходу.

Этих пациентов следует наблюдать в течение всей жизни для выявления вторичных злокачественных новообразований, в том числе Т-клеточного происхождения. 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 Кимрая у пациентов могут возникать гипогаммаглобулинемия и агаммаглобулинемия. После применения препарата Кимрая 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 Кимрая 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 Кимрая в течение 4 месяцев после аллогенной трансплантации стволовых клеток (ТСК), так как данный препарат может усугублять РТПХ. Лейкоцитраферез для изготовления препарата Кимрая следует проводить не ранее, чем через 12 недель после аллогенной ТСК.

Серологические исследования

В настоящее время нет опыта производства препарата Кимрая 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 Кимрая у пациентов, ранее получавших терапию, направленную против CD19, ограничен. Несмотря на то, что активность тисагенлеклейца наблюдалась, данные в настоящее время слишком ограничены, чтобы провести адекватную оценку соотношения пользы и риска у этих пациентов. Препарата Кимрая 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 Кимрая, 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 Кимрая 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 Кимрая 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 Кимрая содержит 11 мг декстрана 40 и 82,5 мг ДМСО на 1 мл. Сообщалось о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции (см. раздел 4.8 Нежелательные реакции). 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 Кимрая 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 тисагенлеклейца 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 Кимрая не изучали. Вакцинацию живыми вакцинами не рекомендуется проводить в течение как минимум 6 недель до начала лимфодеплелирующей химиотерапии, во время терапии препаратом Кимрая и до восстановления иммунологических показателей после инфузии препарата Кимрая.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

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

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

Беременность

Данные о применении препарата Кимрая у беременных женщин отсутствуют. Исследований на животных с целью оценки того, может ли препарат Кимрая причинить вред плоду в случае его применения у беременных женщин, не проводили (см. раздел 5.3). Неизвестно, может ли препарат Кимрая 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 Кимрая применять не рекомендуется.

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

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

Лактация

Неизвестно, попадают ли клетки, входящие в препарат Кимрая, 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 Кимрая вопрос о грудном вскармливании следует обсудить с лечащим врачом.

Фертильность

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

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

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

Поскольку препарат Кимрая 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 (детей и молодых взрослых с В-клеточным ОЛЛ, пациентов с ДВККЛ и ФЛ), получивших препарат Кимрая в трех базовых многоцентровых клинических исследованиях.

B-клеточный ОЛЛ

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

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

Наиболее частыми гематологическими лабораторными отклонениями от нормы 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 Кимрая в одном глобальном многоцентровом международном исследовании — базовом клиническом исследовании CCTL019C2201.

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

Наиболее частыми гематологическими лабораторными отклонениями от нормы 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%).

ФЛ

Нежелательные реакции, описанные в этом разделе, были отмечены у 97 пациентов, получивших инфузию препарата Кимрая в одном глобальном многоцентровом международном исследовании — продолжающемся базовом клиническом исследовании CCTL019E2202.

Наиболее частыми негематологическими нежелательными реакциями (>25%) являлись

СВЦ (50%), инфекции (50%) и головная боль (26%).

Наиболее частыми гематологическими лабораторными отклонениями от нормы являлись снижение концентрации гемоглобина (94%), снижение количества лимфоцитов (92%), снижение количества лейкоцитов (91%), снижение количества нейтрофилов (89%) и снижение количества тромбоцитов (89%).

Нежелательные реакции степени 3 и 4 были отмечены у 75% пациентов. Наиболее частыми негематологическими нежелательными реакциями степени 3 и 4 являлись инфекции (16%).

Наиболее частыми (>25%) гематологическими лабораторными отклонениями от нормы степени 3 и 4 являлись снижение количества лимфоцитов (87%), снижение количества лейкоцитов (74%), снижение количества нейтрофилов (71%), снижение количества тромбоцитов (26%) и снижение концентрации гемоглобина (25%).

Нежелательные реакции степени 3 и 4 в первые 8 недель после инфузии отмечались чаще (70% пациентов), чем по прошествии 8 недель после инфузии (40%).

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) из этих клинических исследований (Таблица 1) 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 1. НЛР, отмечавшиеся в клинических исследованиях

Системно-	Исследования B2202 (N=79) + C2201 (N=115) + 2205J (N=64) +
-----------	--

органный класс	2001X (N=69) + E2202 (N=97)			
	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100 – < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100)	Редко (≥ 1/10000 – < 1/1000)
Инфекции и инвазии ¹⁾	Инфекции, вызванные неуточненным возбудителем Вирусные инфекции Бактериальные инфекции	Грибковые инфекции		
Добропачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Вторичные злокачественные новообразования Т-лимфоцитарного происхождения
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⁾	Инфузационная реакция Реакция «трансплантат против хозяина» ³⁾ Гемофагоцитарный лимфогистицитоз		
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита Гипокалиемия Гипофосфатемия	Гипомагниемия Гипоальбуминемия ⁴⁾ Гипергликемия Гипонатриемия Гиперурикемия ⁵	Гипермагниемия	

) Гиперкальциемия Синдром распада опухоли Гиперкалиемия Гиперфосфатемия ⁶⁾ Гипернатриемия Гиперферритинемия ⁷⁾ Гипокальциемия		
Психические нарушения		Чувство тревоги 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, ассоциированный 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⁾	Тромбоз ²⁵⁾ Синдром повышенной	Приливы крови	

	Гипотензия ²⁴⁾ Гипертензия	проницаемости капилляров		
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	Артрит Скелетно-мышечная боль ³²⁾	Миалгия		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острое поражение почек ³³⁾			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка Усталость ³⁴⁾ Отек ³⁵⁾ Боль ³⁶⁾	Гриппоподобное заболевание Астения Синдром полиорганной недостаточности		

		и Ознооб		
Лабораторные и инструментальные данные	<p>Снижение количества лимфоцитов*</p> <p>Снижение количества лейкоцитов*</p> <p>Снижение концентрации гемоглобина*</p> <p>Снижение количества нейтрофилов*</p> <p>Снижение количества тромбоцитов*</p> <p>Повышение активности печеночных ферментов³⁷⁾</p>	<p>Повышение концентрации билирубина в крови</p> <p>Снижение веса</p> <p>Снижение концентрации фибриногена в крови</p> <p>Повышение международного нормализованного отношения</p> <p>Повышение концентрации D-димера фибрина</p> <p>Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени</p> <p>Удлинение протромбинового времени</p>		

¹⁾ Представленные инфекции и инвазии отражают групповые термины высокого уровня.

²⁾ Гипогаммаглобулинемия включает снижение концентрации иммуноглобулина А в крови, снижение концентрации иммуноглобулина G в крови, снижение концентрации иммуноглобулина М в крови, гипогаммаглобулинемию, иммунодефицит, вариабельный 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⁾ Гиперfosфатемия включает повышение концентрации фосфора в крови и гиперfosфатемию.

⁷⁾ Гиперферритинемия включает гиперферритинемию, повышение концентрации ферритина в сыворотке крови.

⁸⁾ Делирий включает ажитацию, 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, 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, гемоптизис, обильное менструальное кровотечение, гематому в месте инъекции, межменструальные кровотечения, кровоизлияние в толстую кишку, кровоизлияние в губу, мелену, кровотечение в полость рта, кровоизлияние в слизистые оболочки, кровянистые пузырьки ротовой полости, периорбитальную гематому, перитонеальную гематому, петехии, глоточное кровотечение, послепроцедурное кровотечение, легочное кровоизлияние, пурпур, 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, кровоточащую 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 полой вены 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. Симптомы или признаки могут прогрессировать и могут включать афазию, изменение уровня сознания, нарушения когнитивных навыков, моторную слабость, судороги, 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).

В продолжающемся клиническом исследовании у пациентов с ФЛ (N=97) СВЦ был отмечен у 50% пациентов. Не было сообщений о СВЦ со степенью тяжести 3 или 4.

Для оценки степени тяжести СВЦ у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ и у пациентов с ДВККЛ использовали шкалу Penn: 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.

Для оценки степени тяжести СВЦ в исследовании по поводу ФЛ использовали шкалу Lee: степень 1: легкие общие реакции, требующие поддерживающей терапии; степень 2: симптомы, требующие умеренных вмешательств, таких как низкопоточная кислородная терапия или применение вазопрессорных средств в низкой дозе; степень 3: симптомы, требующие агрессивных вмешательств, таких как высокопоточная кислородная терапия или применение вазопрессорных средств в высокой дозе; степень 4: угрожающие жизни симптомы, требующие интубации; степень 5: смерть.

Алгоритм клинического ведения СВЦ представлен в разделе 4.4.

Инфекции и фебрильная нейтропения

У 36% пациентов с В-клеточным ОЛЛ после инфузии препарата Кимрая отмечались 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 Кимрая возникла инфекция какого-либо типа.

У 34% пациентов с ДВККЛ отмечались 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.

У 16% пациентов с ФЛ отмечались тяжелые инфекции (степени 3 или 4). Общая частота возникновения (все степени) составила 50% (неуточненные – 36%, вирусные – 17%, бактериальные – 6% и грибковые – 2%) (см. раздел 4.4). У 19% 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, у 17% пациентов с ДВККЛ и у 12% пациентов с ФЛ. Для лечения фебрильной нейтропении до и после инфузии препарата Кимрая см.

раздел 4.4.

Длительная цитопения

Предшествующая химиотерапия и терапия препаратом Кимрая 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%).

У 99% взрослых пациентов с ФЛ 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 лимфоцитов (23%), тромбоцитов (17%), нейтрофилов (16%), лейкоцитов (13%), а также сниженную концентрацию гемоглобина (3%).

Неврологические нежелательные реакции

Большинство нейротоксических явлений возникали в течение 8 недель после инфузии и носили переходящий 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). У 9% пациентов с

ФЛ в течение 8 недель после инфузии препарата Кимрая отмечались проявления энцефалопатии и (или) делирия (у 1% – степени 3 или 4). Среди неврологических нежелательных реакций у пациентов с ФЛ синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (ICANS) отмечался у 4% пациентов (у 1% – степени 3 или 4). Все случаи ICANS были отмечены в течение 8 недель после инфузии препарата Кимрая.

Гипогаммаглобулинемия

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

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 мышиного 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), у 93,9% взрослых пациентов с ДВККЛ (C2201) и у 66,0% взрослых пациентов с ФЛ (E2202).

Индуцированные терапией анти-mCAR19 антитела были обнаружены у 40,5% детей и молодых взрослых пациентов с ОЛЛ (B2202), у 8,7% взрослых пациентов с ДВККЛ и у 28,7% взрослых пациентов с ФЛ. Ни ранее существующие, ни индуцированные терапией антитела не влияли на клинический ответ, а также на экспансию и перsistенцию 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, ни у взрослых пациентов с ФЛ.

Дети

Безопасность тисагенлеклейцела у детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующими или рефрактерными В-клеточными 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 1 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, 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

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2025 № 12620
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)**

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Не применимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код ATХ: L01XL04.

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 мышного 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 тисагенлеклейцила. После связывания с клетками, экспрессирующими CD19, CAR-рецептор передает сигнал, требуемый для экспансии Т-лимфоцитов и персистенции тисагенлеклейцила.

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 лейкоцитофереза 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 Кимрая получили 79 пациентов; для 8 пациентов (8%) препарат Кимрая изготовить не удалось; причины выведения из исследования до инфузии препарата Кимрая включали смерть (n=7; 7%) или нежелательные явления (n=3; 3%) во время ожидания производства препарата Кимрая в клиническом исследовании. Медиана длительности наблюдения в рамках исследования, определяемого как время от инфузии препарата Кимрая до даты завершения наблюдения или выбытия из него до даты прекращения сбора данных, составила 28,5 месяцев (диапазон: 0,4–65,5). Медиана времени от инфузии препарата Кимрая до даты прекращения сбора данных составила 79,4 месяца (диапазон: 59,7–90,3).

Основная исходная информация, касающаяся включенных в исследование пациентов и пациентов, получивших инфузию, приведена в таблице 2. Большинство пациентов (69/79, 87%) в ожидании инфузии препарата Кимрая получали переходную терапию. 76 из 79 пациентов (96%), получивших инфузию препарата Кимрая, также получали лимфодеплелирующую химиотерапию после включения в исследование и до инфузии однократной дозы препарата Кимрая (условия проведения лимфодеплелирующей химиотерапии см. в разделе 4.2).

Таблица 2. Исследование B2202: Исходная информация по включенным пациентам и пациентам, получившим инфузию

	Включены N=97 n (%)	Получили инфузию N=79 n (%)

Возраст (годы)		
Среднее значение (стандартное отклонение (СО))	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 (%)		
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 3. Во всех подгруппах ОЧР была примерно одинаковой. Восьми пациентам (10,1%), у которых была достигнута ПР/ПРн после инфузии препарата Кимрая, 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 Кимрая проводили в квалифицированном медицинском учреждении как госпитализированным, так и амбулаторным пациентам.

Таблица 3. Исследование B2202: 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
Общая частота ремиссии (ОЧР)^{1,2}, n (%) 95% ДИ	65 (67,0) (56,7, 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (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 (%) 95% ДИ	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
Длительность ремиссии (ДР)⁷	N=66	N=66
Бессобытийная вероятность (%) через 12 месяцев	67,4	67,4
Бессобытийная вероятность (%) через 30 месяцев	56,2	56,2
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	46,8 (17,8, НПО ⁹)	46,8 (17,8, НПО)
Другая вторичная конечная точка	N=97	N=79
Общая выживаемость (ОВ)⁸		
Вероятность выживания (%) через 36 месяца	52,8	63,5
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	47,9 (19,4, НПО)	Не достигнута (45,6, НПО)

¹ Требуется, чтобы статус ремиссии сохранялся в течение минимум 28 дней в отсутствие клинических признаков рецидива.

² Номинальное одностороннее точное р-значение, основанное на нулевой гипотезе H_0 ($OCP \leq 20\%$) против альтернативной гипотезы H_a ($OCP > 20\%$).

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.
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.
5	Негативный статус МОБ (минимальной остаточной болезни) определяли как уровень МОБ < 0,01% (по данным проточной цитометрии).
6	Номинальное одностороннее точное р-значение, основанное на нулевой гипотезе 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=66). У одного пациента наблюдалась ремиссия через 3 месяца.
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

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 Кимрая получали переходную терапию. 60 из 64 пациентов (93,8%), получивших инфузию препарата Кимрая, также получали лимфодеплелирующую химиотерапию после включения в исследование и до инфузии однократной дозы препарата Кимрая.

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 Кимрая, 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 B2101J, 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 Кимрая 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 II фазы C2201 (JULIET). В исследование C2201 не включали пациентов с В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами (THRLBCL), первичной кожной В-крупноклеточной лимфомой, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (PMBCL), EBV-положительной ДВККЛ пожилых, с трансформацией Рихтера и лимфомой Беркитта.

Инфузия препарата Кимрая была проведена 115 из 167 включенных в исследование C2201 пациентов. Приблизительно 31% пациентов прекратили участие в исследовании до инфузии препарата Кимрая. Для 13 пациентов (8%) препарат Кимрая изготовить не удалось. К числу других причин прекращения участия в исследовании до инфузии препарата Кимрая 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 Кимрая в рамках клинического исследования. Медиана

длительности наблюдения в рамках исследования, определяемого как время от инфузии препарата Кимрая 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 Кимрая до даты прекращения сбора данных составила 74,3 месяцев (диапазон: 58,1–86,6). В настоящее время исследование продолжается.

Основная исходная информация, касающаяся включенных пациентов и пациентов, получивших инфузию, приведена в таблице 4. У всех пациентов необходимые материалы были собраны с помощью лейкоцитофереза 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. Лимфодеплелирующую химиотерапию до инфузии препарата Кимрая получали 107/115 пациентов (93%). Однократную внутривенную инфузию препарата Кимрая ($0,6\text{--}6,0 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-лимфоцитов) проводили в квалифицированном медицинском учреждении как госпитализированным, так и амбулаторным пациентам.

Таблица 4. 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)
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 Кимрая 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 5).

Таблица 5. 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)
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 24 месяца	60,8	60,8
Вероятность отсутствия рецидива (%) через 36 месяца	60,8	60,8
Вероятность отсутствия рецидива (%) через 54 месяца	60,8	60,8
Другие вторичные конечные точки	N=167	N=115
Общая выживаемость (OB) ⁴		
Вероятность выживания (%) через 12 месяцев	41,0	48,2
Вероятность выживания (%) через 36 месяца	29,4	36,6
Вероятность выживания (%) через 60 месяцев	25,5	31,7
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	8,2 (5,8, 11,7)	11,1 (6,6, 23,9)

¹ Анализ первичной конечной точки был основан на данных всех пациентов, для которых препарат Кимрая был изготовлен на предприятии компании «Новартис» в США.

² ЧОО — процент пациентов с наилучшим общим ответом (HOO), включающим ПО или ЧО, которые установлены на основе критериев ответа Лугано (Cheson 2014); пациентов, не получивших инфузию, относили к категории «HOO неизвестен» (то есть считали их не ответившими на терапию).

³ ДО определяли как время от момента достижения ПО или ЧО до рецидива или смерти от ДВКЛ (в зависимости от того, что наступило раньше).

⁴ OB 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).

⁵ Не подлежит оценке.

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.

Фолликулярная лимфома (ФЛ)

Безопасность и эффективность препарата Кимрая у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (р/р) фолликулярной лимфомой (ФЛ) были оценены в открытом многоцентровом несравнительном исследовании II фазы (E2202, N = 97).

В базовое исследование E2202 (ELARA) были включены пациенты, у которых наблюдалась рефрактерность или рецидив в течение 6 месяцев после завершения второй или более поздней линии системной терапии (включая анти-CD20 антитело и алкилирующий препарат), рецидив во время или в течение 6 месяцев после завершения поддерживающей терапии анти-CD20 антителами после как минимум двух линий терапии или рецидив после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В исследование не включали пациентов с активными или серьезными инфекциями, трансформированной лимфомой или другими агрессивными лимфомами, в том числе пациентов с ФЛ 3^в степени, ранее перенесших аллогенную ТГСК, или у которых было заболевание с активным поражением ЦНС.

Из 98 пациентов, включенных в исследование, которым проводили лейкаферез, 97 пациентов получили инфузию препарата Кимрая. Один пациент достиг полного ответа до начала инфузии, что было связано с предшествующей последней линией терапии, и впоследствии он был исключен из исследования по решению врача, принятому перед инфузией. У всех пациентов продукты лейкафереза были собраны и подвергнуты криоконсервации до или во время включения в исследование. Препарат Кимрая был доставлен для всех включенных в исследование пациентов. Медиана длительности последующего наблюдения в исследовании, определяемого как время от инфузии препарата Кимрая до даты завершения наблюдения или выбытия из него до даты прекращения сбора данных, составляла 18,6 месяцев (диапазон: 1,8–29,9). Медиана времени от инфузии препарата Кимрая до даты прекращения сбора данных составляла 20,8 месяцев (диапазон: 14,4–29,9). Исследование продолжается в настоящее время.

Среди 97 пациентов, получивших инфузию препарата Кимрая, у 94 пациентов исходно было поддающееся измерению заболевание по данным независимого наблюдательного комитета (ННК), и они включены в популяцию для анализа эффективности (ПАЭ).

Основная исходная информация, касающаяся популяции включенных пациентов и ПАЭ,

представлена в таблице 6. Примерно половина пациентов (44/94; 47%) получали переходную терапию для стабилизации заболевания в период между лейкаферезом и введением препарата Кимрая, и все пациенты получали химиотерапевтическую лимфодеплецию. Всем пациентам, которым была проведена инфузия, препарат Кимрая вводили в виде внутривенной инфузии однократной дозы в квалифицированном медицинском учреждении, как госпитализированным, так и амбулаторным (18%) пациентам.

Таблица 6. Исследование E2202: Исходная информация по включенным пациентам и ПАЭ

	Включенные пациенты N=98 n (%)	Пациенты для анализа эффективност и* N=94 n (%)
Возраст (годы)		
Среднее значение (стандартное отклонение (СО))	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Медиана (минимум – максимум)	57,5 (29–73)	57,0 (29–73)
Категория возраста (годы) – n (%)		
< 65 лет	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 лет	24 (24,5)	24 (25,5)
Пол - n (%)		
Мужчины	65 (66,3)	64 (68,1)
Женщины	33 (33,7)	30 (31,9)
Заболевание стадии III/IV при включении в исследование – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Высокая оценка по шкале FLIPI¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Массивная лимфаденопатия исходно² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Число предшествующих линий противоопухолевой терапии – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥ 5	28 (28,6)	27 (28,7)
Медиана (минимум – максимум)	4,0 (2,0–13,0)	4,0 (2,0–13,0)
Статус заболевания – n (%)		

Рефрактерность к последней линии терапии	76 (77,6)	74 (78,7)
Рецидив на фоне последней линии терапии	17 (17,3)	17 (18,1)
Двойная рефрактерность³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Прогрессирование заболевания в течение 24 месяцев (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Предшествующая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Предшествующее применение ингибитора Р13К – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)

* Пациенты, получившие инфузию, у которых исходно было поддающееся измерению заболевание по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК), включенные в популяцию для анализа эффективности (ПАЭ).

¹ FLIPI включает 5 меченных прогностических факторов; FLIPI = сумма (где прогностический фактор = «Да»); низкий: соответствие 0-1 критериям; средний: соответствие 2 критериям; высокий: соответствие 3 или более критериям.

² Массивная лимфаденопатия определена согласно ННК, как визуализация, демонстрирующая любое узловое или внеузловое опухолевое образование диаметром > 7 см или как минимум 3 узловых очага поражения, каждый из которых имеет диаметр > 3 см.

³ Двойная рефрактерность определена как пациенты с отсутствием ответа или рецидивом в течение 6 месяцев после терапии анти-CD20 и алкилирующими препаратами, любая схема лечения

⁴ POD24: пациенты с первичной рефрактерностью или прогрессированием заболевания в течение 24 месяцев от начала первой линии терапии, содержащей анти-CD20 мАТ.

Эффективность оценивали по первичной конечной точке, частоте полного ответа (ЧПО), регистрируемой с момента инфузии до прогрессирования заболевания или начала новой терапии. ЧПО была определена ННК на основе критериев классификации Лугано (Cheson 2014). Вторичные конечные точки включали частоту общего ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ). Медиана времени с момента включения в исследование до инфузии составляла 46 дней (диапазон: от 23 до 127). Первая оценка заболевания была запланирована через 3 месяца после инфузии.

Таблица 7. Исследование E2202: результаты оценки эффективности у взрослых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными ФЛ после двух или более линий терапии

	Включенные пациенты N=98	Пациенты для анализа эффективности* N=94
Частота полного ответа (ЧПО)¹, согласно ННК		
n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
95% ДИ	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)
Частота общего ответа (ЧОО)², согласно ННК		
n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Длительность ответа (ДО)³, согласно ННК	N=84	N=81
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	НПО (20,9, НПО)	НПО (15,6, НПО)
Бессобытийная вероятность через 9 месяцев, % (95 % ДИ)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)

ДИ = доверительный интервал, НПО = не подлежит оценке

* Пациенты, получившие инфузию, у которых исходно было поддающееся измерению заболевание по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК), включенные в популяцию для анализа эффективности (ПАЭ).

¹ Первой конечной точкой была ЧПО согласно ННК, которая установлена на основе критериев ответа Лугано (Cheson 2014) и определяемая как доля пациентов с наилучшим общим ответом (НОО) в виде полного ответа (ПО). Пациент, не получивший инфузию, рассматривался как не ответивший на лечение.

² ЧОО определяли как долю пациентов с НОО в виде ПО или частичного ответа (ЧО). Пациент, не получивший инфузию, рассматривался как не ответивший на лечение.

³ ДО определяли как время от момента достижения ПО или ЧО до рецидива или смерти от ФЛ, в зависимости от того, что наступило раньше.

Все пациенты, ответившие на лечение, достигли первого ответа (ПО или ЧО) при первой оценке заболевания, проведенной после инфузии, через 3 месяца. Из 65 пациентов, у которых в конечном итоге был достигнут ПО, у 15 пациентов (16 %) первоначально наблюдался ЧО. У большинства пациентов переход от ЧО к ПО произошел в течение 6 месяцев после инфузии. Ни один пациент, получивший инфузию препарата Кимрая, не нуждался в трансплантации во время ответа (ПО или ЧО).

Вероятность сохранения ответа (ДО) ≥ 9 месяцев составляла 76 % (95 % ДИ: 64,9; 84,3), а вероятность сохранения ответа в течение ≥ 9 месяцев у пациента, достигшего ПО, составляла 87 % (95 % ДИ: 75,6; 93,3).

Анализ в подгруппах в целом показал стабильную ЧПО во всех подгруппах, включая следующие прогностические подгруппы высокого риска: высокий балл FLIPI (ЧПО 63 %), предшествующая ТГСК (ЧПО 66 %), POD24 (ЧПО 59 %) и двойная рефрактерность (ЧПО 66 %).

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 и ФЛ старше 65 лет (23% и 24,7% от исследуемой популяции) были сопоставимы с данными для всей популяции.

Дети

Исследование B2401

Наблюдательное исследование (B2401) проводилось для сбора данных о долгосрочной безопасности и эффективности тисагенлеклейца у пациентов, из реестров Международного центра исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR) и Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT). В исследование были включены 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 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 (CIBMTR: 40, EBMT: 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 CIBMTR и 9,0 месяцев для EBMT.

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 (ПАЭ).

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 ПАЭ 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,ключенными 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, у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ и рецидивирующей или рефрактерной ФЛ 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_{0-28d} 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 8 ниже. По данным количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР), максимальная экспансия (C_{max}) у пациентов с ПР/ПРн ($n=114$) была приблизительно в 1,5 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 8. Параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у детей и молодых взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ (исследования B2202 и B2205J)

Параметр	Итоговая статистика	Пациенты, ответившие на терапию (ПР/ПРн) $N=114$	Пациенты, не ответившие на терапию (НО) $N=12$
C_{max} (копий/мкг)	Среднее геометрическое значение (KB%), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (сут)	Медиана [мин; макс], n	9,85 [5,70; 54,8], 114	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (копий/мкг*сут)	Среднее геометрическое значение (KB%), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (сут)	Среднее геометрическое значение (KB%), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
$T_{посл}$	Медиана [мин; макс], n	190 [17,8; 1 860], 114	28,8 [13,9; 888], 11

Клеточная кинетика у взрослых пациентов с ДВККЛ

Основные параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у пациентов с ДВККЛ приведены в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ

Параметр	Итоговая статистика	Пациенты, ответившие на терапию (ПО и ЧО) N=44	Пациенты, не ответившие на терапию (СЗ/ПЗ/неизвестно) N=71
C _{max} (копий/мкг)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	6 070 (256,8), 44	5 000 (391,7), 67
T _{max} (сут)	Медиана [мин; макс], n	9,02 [5,78; 27,7], 44	8,84 [0,994; 26,7], 67
AUC _{0-28д} (копий/мкг*сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
T _{1/2} (сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
T _{посл}	Медиана [мин; макс], n	930 [17,1; 1 830], 44	41,9 [0,994; 1 480], 67

СЗ – стабильное заболевание, ПЗ – прогрессирующее заболевание

Клеточная кинетика у взрослых пациентов с ФЛ

Основные параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у пациентов с ФЛ по НОО приведены в таблице 10 ниже.

Среднее геометрическое значение AUC_{0-28д} у пациентов с достигнутым ответом было в 2,9 раза выше по сравнению с теми, кто не достиг ответа, в то время как среднее геометрическое значение C_{max} было в 2,1 раза выше у пациентов, достигших ответа, по сравнению с теми, кто не достиг ответа.

Таблица 10. Параметры клеточной кинетики тисагенлеклейцела у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ

Параметр	Итоговая статистика	Пациенты, ответившие на терапию (ПО и ЧО) N=81	Пациенты, не ответившие на терапию (СЗ/ПЗ/неизвестно) N=12
C _{max} (копий/мкг)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T _{max} (сут)	Медиана [мин; макс], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC _{0-28д} (копий/мкг*сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _{1/2} (сут)	Среднее геометрическое значение (КВ%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T _{посл}	Медиана [мин; макс], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

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 в течение до 5 лет и 6 месяцев, соответственно. К дню 28 содержание тисагенлеклейцела в костном мозге составляло 50% от его содержания в крови, в то время как через 3 и 6 месяцев его содержание в костном мозге составляло 67% от его содержания в крови (исследования B2202 и B2205J). У детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ тисагенлеклейцел также проникал в спинномозговую жидкость и персистировал в ней до 1 года (исследование B2101J).

У взрослых пациентов с ДВККЛ (исследование C2201), у которых возник полный ответ на терапию, тисагенлеклейцел обнаруживался в периферической крови до 5 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%.

У взрослых пациентов с ФЛ (исследование E2202) и полным ответом на терапию, тисагенлеклейцел обнаруживался в периферической крови до 18 месяцев, а в костном мозге

– до 3 месяцев. И у пациентов, ответивших на терапию, и у пациентов, не ответивших на нее, содержание препарата в костном мозге к месяцу 3 составляло почти 54 % от его содержания в крови.

Выведение

Кривая выведения препарата Кимрая описывает биэкспоненциальное снижение его концентрации в периферической крови и костном мозге.

Линейность/нелинейность

Очевидной связи между дозой препарата и значениями AUC_{0-28d} 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 у пациентов с ДВККЛ и от 29 до 73 лет у пациентов с ФЛ) не позволили выявить значимой взаимосвязи между параметрами клеточной кинетики (AUC_{0-28d} и C_{max}) и возрастом.

Пол

Пол не является значимым фактором, влияющим на экспансию тисагенлеклейцела у пациентов с В-клеточным ОЛЛ, ДВККЛ и ФЛ. Среди получивших терапию препаратом Кимрая участников исследования B2202 женщины составляли 43%, а мужчины — 57%, среди участников исследования C2201 женщины составляли 38%, а мужчины — 62%, среди участников исследования E2202 женщины составляли 34%, а мужчины — 66%. Кроме того, в исследовании E2202 было показано, что средние геометрические значения параметров экспозиции (C_{max} и AUC_{0-28d}) были на 111 % и 106 % выше соответственно у пациентов женского пола по сравнению с пациентами мужского пола. Тем не менее, интерпретация экспансии в зависимости от пола затруднена из-за перекрывающихся диапазонов и высокой вариабельности между пациентами.

Раса/этническая принадлежность

Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о влиянии расы/этнической принадлежности на экспансию препарата Кимрая у детей и молодых взрослых пациентов с

ОЛЛ, ДВККЛ и ФЛ. 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. Среди участников исследования Е2202 доля представителей белой европеоидной расы составляла 75%, азиатов — 13%, лиц негроидной расы или афроамериканцев — 1%; раса 10% пациентов была неизвестна.

Масса тела

Для пациентов с ОЛЛ, ДВККЛ и ФЛ разного веса (ОЛЛ: 14,4–137 кг; ДВККЛ: 38,3–186,7 кг; ФЛ: 44,3–127,7 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/перsistенцию препарата Кимрая у детей и молодых взрослых пациентов с В-клеточным ОЛЛ, у взрослых пациентов с ДВККЛ или у взрослых пациентов с ФЛ.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклиническая оценка безопасности препарата Кимрая включала оценку таких рисков безопасности, как возможный неконтролируемый рост трансдуцированных Т-лимфоцитов *in vitro* и *in vivo*, а также дозозависимая токсичность, биораспределение и перsistенция. 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

(Кимрая) 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 Кимрая, 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, pH 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;

- декстрон 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 трубы 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 разбрзгивания в случае протекания мешка, хотя это и маловероятно. Препарат Кимрая 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 Кимрая не следует производить никаких манипуляций. Например, препарат Кимрая до инфузии не следует промывать (осаждать и ресусцидировать 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

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2025 № 12620
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)**

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

Препарат Кимрая 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 Кимрая (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, д. 70

Телефон: +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

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2025 № 12620
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)**

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