

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecartus 0,4 – 2×10^8 komórek, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Tecartus (breksukabtagen autoleucel) to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T transdukowane *ex vivo* przy użyciu wektora retrowirusowego prezentującego chimerowy receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) anty-CD19 zawierający myszy jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. *single chain variable fragment*, scFv) anty-C19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL)

Każdy worek do infuzji produktu Tecartus przeznaczony dla określonego pacjenta zawiera breksukabtagen autoleucel w stężeniu zależnym od serii autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie, aby prezentować chimerowy receptor antygenowy anty-CD19 (żywotne limfocyty CAR-T). Produkt leczniczy zapakowany jest w jeden worek do infuzji zawierający dyspersję komórek do infuzji w docelowej dawce wynoszącej 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg mc.) z maksymalną liczbą żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 2×10^8 zawieszonych w roztworze Cryostor CS10.

Każdy worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji do infuzji.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL)

Każdy worek do infuzji produktu Tecartus przeznaczony dla określonego pacjenta zawiera breksukabtagen autoleucel w stężeniu zależnym od serii autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie, aby prezentować chimerowy receptor antygenowy anty-CD19 (żywotne limfocyty CAR-T). Produkt leczniczy zapakowany jest w jeden worek do infuzji zawierający dyspersję komórek do infuzji w docelowej dawce wynoszącej 1×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała, z maksymalną liczbą żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 1×10^8 zawieszonych w roztworze Cryostor CS10.

Każdy worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji do infuzji.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 300 mg sodu.

Każda dawka zawiera 0,05 ml dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml produktu Tecartus.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Klarowna do nieprzezroczystej dyspersja barwy od białej do czerwonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chłoniak z komórek płaszczu

Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Ostra białaczka limfoblastyczna

Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) wywodzącej się prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Tecartus musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Tecartus. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Dawkowanie

Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Chłoniak z komórek płaszczu

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym pojemniku. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg mc.) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.

Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z MCL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) u pacjentów z MCL

- W zalecanych dniach, tj. 5., 4., i 3. przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 .

Ostra białaczka limfoblastyczna

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym pojemniku. Docelowa dawka wynosi 1×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała, z maksymalnie 1×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.

Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 2 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z ALL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) u pacjentów z ALL

W zalecanych dniach, tj. 4., 3. i 2. przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu podawanego w dawce 900 mg/m^2 w ciągu 60 minut. Zaleca się jej podanie w 2. dniu przed infuzją produktu Tecartus. Przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie podać fludarabinę w dawce 25 mg/m^2 w ciągu 30 minut.

Chłoniak z komórek płaszczka oraz ostra białaczka limfoblastyczna

Premedykacja

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500 do 1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie przed infuzją

- U pacjentów z niektórych grup ryzyka może być wskazane wstrzymanie infuzji produktu Tecartus (patrz punkt 4.4 Powody odroczenia leczenia).

Monitorowanie po infuzji

- Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.
- Pacjenci muszą być poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV), wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV)

Nie ma doświadczenia dotyczącego wytwarzania produktu Tecartus dla pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HIV, aktywnym zakażeniem HBV lub aktywnym zakażeniem HCV. W związku z tym nie określono dotychczas stosunku korzyści do ryzyka stosowania w tej populacji.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecartus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

Produktu Tecartus nie wolno naświetlać. NIE używać filtra do deplecji leukocytów.

Przed podaniem należy koniecznie potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z unikalnymi danymi pacjenta na worku do infuzji oraz kasecie z produktem Tecartus.

Podawanie

- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Wyłącznie do stosowania autologicznego. Zweryfikować ID pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem Tecartus.
- Po przepłukaniu zestawu do infuzji należy podać w infuzji całą zawartość worka z produktem Tecartus w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania, podawania, przypadkowego narażenia oraz usuwania produktu Tecartus, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności, nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy koniecznie przechowywać przez okres 30 lat.

Autologiczne stosowanie

Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i nie wolno go w żadnych okolicznościach podawać innym pacjentom. Przed infuzją tożsamość pacjenta musi być zgodna z oznaczeniami pacjenta znajdującymi się na worku do infuzji oraz kasecie z produktem Tecartus. Nie podawać infuzji produktu Tecartus, jeśli dane pacjenta na etykiecie kasety nie są zgodne z tożsamością pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.

Ogólne

Należy wziąć pod uwagę ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

Monitorowanie po infuzji

Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub

w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta decyduje lekarz.

Należy poinformować pacjentów o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego trzeba rozważyć monitorowanie parametrów życiowych i czynności narządów.

Powody odroczenia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecartus, infuzję należy koniecznie wstrzymać, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:

- utrzymujące się ciężkie działania niepożądane (w szczególności działania dotyczące płuc, serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym związane z wcześniejszymi chemioterapiami,
- czynne, niekontrolowane zakażenie lub choroba zapalna,
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD).

W niektórych przypadkach leczenie można odroczyć po podaniu schematu chemioterapii limfodeplecyjnej. Jeżeli infuzja zostanie odroczone na ponad 2 tygodnie od otrzymania przez pacjenta chemioterapii limfodeplecyjnej, należy koniecznie ponownie zastosować schemat chemioterapii limfodeplecyjnej (patrz punkt 4.2).

Badania serologiczne

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Tecartus należy koniecznie wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV (patrz punkt 4.2).

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Tecartus nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

Czynny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z czynnym chłoniakiem OUN, zdefiniowanym jako obecność przerzutów do mózgu potwierdzona badaniem obrazowym. W przypadku ALL pacjentów niewykazujących objawów z maksymalną chorobą OUN-2 (zdefiniowaną jako liczba krwinek białych < 5/ μ l w płynie mózgowo-rdzeniowym z obecnością limfoblastów) bez klinicznie jawnych zmian neurologicznych leczono produktem Tecartus, jednakże dane dotyczące tej populacji są ograniczone. Z tego powodu nie określono stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Tecartus w tych populacjach.

Choroba współistniejąca

Z badań wykluczono pacjentów z obecnym w wywiadzie lub czynnym zaburzeniem OUN lub z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, płuc lub serca. Tacy pacjenci mogą być bardziej podatni na skutki działań niepożądanych opisanych poniżej i wymagają szczególnej uwagi.

Zespół uwalniania cytokin

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Tecartus stwierdzano ciężkie przypadki CRS, które mogą prowadzić do zgonu, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 3 dni (zakres od 1 do 13 dni). Pacjentów należy koniecznie dokładnie monitorować w celu wykrycia takich objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak wysoka gorączka, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, dreszcze, częstoskurcz i ból głowy (patrz punkt 4.8).

O leczeniu CRS decyduje lekarz na podstawie występujących u pacjenta objawów klinicznych oraz zgodnie z algorytmem postępowania w CRS przedstawionym w tabeli 1.

W celu rozpoznania CRS należy wykluczyć inne przyczyny ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, w tym zakażenie.

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym z produktem Tecartus

Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Tecartus, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu (inhibitora receptora interleukiny-6, IL-6) dla każdego pacjenta. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich, alternatywnych leków do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Opracowano algorytmy postępowania mające na celu łagodzenie niektórych objawów CRS występujących u pacjentów przyjmujących produkt Tecartus. Obejmują one stosowanie tocilizumabu lub tocilizumabu z kortykosteroidami, jak przedstawiono w tabeli 1. Pacjentów, u których wystąpi CRS w stopniu 1. lub wyższym (np. niedociśnienie tętnicze, brak odpowiedzi po podaniu płynów lub niedotlenienie wymagające podania dodatkowego tlenu), należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. U pacjentów z ciężkim CRS należy rozważyć wykonanie echokardiogramu w celu oceny czynności serca. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS należy rozważyć wdrożenie intensywnej terapii w ramach leczenia wspomagającego.

Wiadomo, że CRS jest związany z niewydolnością narządów docelowych (np. wątroby, nerek, serca i płuc). Ponadto w przebiegu CRS może dojść do nasilenia występujących zaburzeń tych narządów. U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami kardiologicznymi należy koniecznie stosować standardy opieki w stanach krytycznych oraz rozważyć takie środki, jak echokardiografia. W niektórych przypadkach podczas CRS może wystąpić zespół aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS) i limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH).

U pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespołu aktywacji makrofagów (HLH/MAS).

Produkt Tecartus nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje w organizmie po podaniu tocilizumabu oraz kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor*, TNF) w leczeniu CRS związanego z zastosowaniem produktu Tecartus.

Tabela 1 Nasilenie zespołu uwalniania cytokin (CRS) i algorytmy postępowania

Nasilenie CRS (a)	Tocilizumab	Kortykosteroidy
Stopień 1 Objawy wymagają zastosowania tylko leczenia objawowego (np. gorączka, nudności, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie).	W razie braku poprawy po 24 godzinach podać dożylnie tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w ciągu 1 godziny (nie przekraczać dawki 800 mg).	N/A

Nasilenie CRS (a)	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<p>Stopień 2 Objawy wymagają umiarkowanej interwencji, po której ustępują. Zapotrzebowanie na tlen wynoszące mniej niż 40% FiO₂ lub niedociśnienie tętnicze reagujące na podanie płynów lub małej dawki jednego leku wazopresyjnego, lub toksyczność narządowa 2. stopnia (b)</p>	<p>Podać tocilizumab (c) w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać dawki 800 mg). W razie potrzeby podawać tocilizumab co 8 godzin, gdy brak odpowiedzi na dożylne podanie płynów lub zwiększa się zapotrzebowanie na tlenoterapię. Nie podawać więcej niż 3 dawki w ciągu 24 godzin; maksymalna całkowita liczba dawek to 4 dawki, jeśli brak poprawy klinicznej dotyczącej objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS lub jeśli brak odpowiedzi na drugą lub kolejne dawki tocilizumabu, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia CRS. W razie poprawy odstawić tocilizumab.</p>	<p>Leczenie jak w stopniu 3., gdy brak poprawy w ciągu 24 godzin od podania tocilizumabu. W razie poprawy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów i postępować jak w stopniu 1.</p>
<p>Stopień 3 Objawy wymagają poważnej interwencji, po której ustępują. Zapotrzebowanie na tlen większe lub równe 40% FiO₂ lub niedociśnienie tętnicze wymagające podania dużej dawki leku wazopresyjnego albo zastosowania wielu leków wazopresyjnych, lub toksyczność narządowa 3. stopnia, albo hipertransaminazemia 4. stopnia.</p>	<p>Leczenie jak w stopniu 2.</p>	<p>Podać metyloprednizolon dożylnie w dawce 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub równoważną dawkę deksametazonu (np. 10 mg dożylnie co 6 godzin). Kontynuować podawanie kortykosteroidów do momentu, gdy zdarzenie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1., a następnie stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów. W razie poprawy postępować jak w stopniu 2. Gdy brak poprawy, zastosować leczenie jak w stopniu 4.</p>
<p>Stopień 4 Objawy zagrażające życiu. Pacjent wymaga zastosowania respiratora lub ciągłej hemodializy żylna-żylna, lub toksyczność narządowa 4. stopnia (z wyjątkiem hipertransaminazemii).</p>	<p>Leczenie jak w stopniu 2.</p>	<p>Podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce dobowej 1000 mg przez 3 dni. W razie poprawy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów i postępować jak w stopniu 3. W razie braku poprawy rozważyć alternatywne leki immunosupresyjne.</p>

N/A = brak/nie dotyczy

(a) Lee i wsp. 2014.

(b) Leczenie neurologicznych działań niepożądanych – patrz tabela 2.

(c) Szczegółowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Lecniczego tocilizumabu.

Neurologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Tecartus obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, znane również jako zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 7 dni (zakres: od 1 do 262 dni) po infuzji produktu Tecartus (patrz punkt 4.8).

Pacjentów, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego/ICANS, należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telementrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. W razie ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej/ICANS należy wdrożyć intensywną terapię wspomagającą. Należy rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych niemających działania uspokajającego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi dla działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu złagodzenie neurologicznych działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących produkt Tecartus. Obejmują one stosowanie tocilizumabu (w razie jednocześnie występującego CRS) i (lub) kortykosteroidów w przypadku umiarkowanych, ciężkich lub zagrażających życiu neurologicznych działań niepożądanych, jak przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 Nasilenie neurologicznych działań niepożądanych/ICANS i algorytmy postępowania

Ocena nasilenia	Jednocześnie występujący CRS	Bez jednocześnie występującego CRS
Stopień 2	<p>Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla leczenia CRS stopnia 2.</p> <p>Jeśli nie nastąpi poprawa w ciągu 24 godzin po podaniu tocilizumabu, podać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów.</p> <p>W razie poprawy odstawić tocilizumab.</p> <p>W razie braku poprawy postępować jak w stopniu 3.</p>	<p>Podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego.</p> <p>W razie poprawy stopniowo odstawić kortykosteroidy.</p>
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	
Stopień 3	<p>Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla leczenia CRS stopnia 2.</p> <p>Dodatkowo z pierwszą dawką tocilizumabu podać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg powtarzając dawkę co 6 godzin.</p> <p>Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów.</p> <p>W razie poprawy odstawić tocilizumab i postępować jak w stopniu 2.</p> <p>W razie braku poprawy postępować jak w stopniu 4.</p>	<p>Podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin.</p> <p>Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów.</p> <p>W razie braku poprawy, zastosować leczenie jak w stopniu 4.</p>
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	
Stopień 4	<p>Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla leczenia CRS stopnia 2.</p> <p>Wraz z pierwszą dawką tocilizumabu podać metyloprednizolon dożylnie w dobowej dawce 1000 mg oraz kontynuować podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dobowej dawce 1000 mg przez 2 kolejne dni.</p> <p>W razie poprawy postępować jak w stopniu 3.</p> <p>W razie braku poprawy rozważyć alternatywne leki immunosupresyjne.</p>	<p>Podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce dobowej 1000 mg przez 3 dni.</p> <p>W razie poprawy postępować jak w stopniu 3.</p> <p>W razie braku poprawy rozważyć alternatywne leki immunosupresyjne.</p>
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Podczas stosowania produktu Tecartus bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia, które mogą zagrażać życiu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci muszą być monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia przed, w trakcie i po infuzji oraz muszą otrzymać odpowiednie leczenie. Należy koniecznie stosować profilaktyczną antybiotykoterapię zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Tecartus u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8), która może występować jednocześnie z CRS. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy ocenić, czy nie jest to zakażenie i zastosować antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny oraz leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

U pacjentów z upośledzeniem odporności zgłaszano występowanie zagrażających życiu i zakończonych zgonem zakażeń oportunistycznych, w tym rozsianych zakażeń grzybiczych i reaktywacji zakażeń wirusowych (np. ludzki wirus herpes typu 6, [ang. *human herpesvirus-6*, HHV-6] i postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa). U pacjentów ze zdarzeniami neurologicznymi należy wziąć pod uwagę możliwość takich zakażeń i trzeba przeprowadzić odpowiednią diagnostykę.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może dojść do reaktywacji zakażenia wirusowego, np. wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Przedłużająca się cytopenia

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu Tecartus u pacjentów przez kilka tygodni mogą występować cytopenie, w przypadku których należy koniecznie postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Odnotowano bardzo częste występowanie przedłużającej się cytopenii stopnia 3. lub wyższego, w tym małopłytkowość, neutropenię i niedokrwistość, po infuzji produktu Tecartus (patrz punkt 4.8). Po infuzji produktu Tecartus trzeba kontrolować morfologię krwi pacjentów.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Tecartus może wystąpić aplazja limfocytów B, prowadząca do hipogammaglobulinemii. Hipogammaglobulinemię obserwowano bardzo często u pacjentów leczonych produktem Tecartus (patrz punkt 4.8). Hipogammaglobulinemia sprzyja występowaniu zakażeń u pacjentów. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Tecartus oraz trzeba stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą w przypadku nawracających zakażeń zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Reakcje nadwrażliwości

Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, mogą wystąpić w związku z obecnością DMSO lub resztkowej gentamycyny w produkcie Tecartus.

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Tecartus mogą rozwijać się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów trzeba monitorować przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Rzadko obserwowano występowanie TLS, który może mieć ciężką postać. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą łączną masą guza powinni otrzymywać allopuryinol lub inne leczenie profilaktyczne przed infuzją produktu Tecartus. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS, a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych (GvHD)

Nie zaleca się podawania leczenia pacjentom, u których przeszczepiono allogeniczne komórki macierzyste i mają aktywną, przewlekłą lub ostrą GvHD ze względu na ryzyko pogorszenia przebiegu GvHD przez produkt Tecartus.

Wcześniejsze leczenie terapią anty-CD19

Nie zaleca się stosowania produktu Tecartus, jeśli u pacjenta nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 300 mg sodu na infuzję, co odpowiada 15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu dla osoby dorosłej.

Monitorowanie długoterminowe

Oczekuje się, że pacjenci zostaną wpisani do rejestru pacjentów, na podstawie którego prowadzona będzie obserwacja w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tecartus.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Profilaktyczne ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów może zakłócić działanie produktu Tecartus. W związku z tym nie zaleca się profilaktycznego ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów przed infuzją (patrz punkt 4.2).

Podawanie kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia toksyczności nie ma wpływu na rozprzestrzenianie się i utrzymywanie limfocytów CAR-T.

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa podawania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie i po leczeniu produktem Tecartus. Jako środek ostrożności, nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Tecartus oraz do momentu zregenerowania się układu odpornościowego po leczeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecartus.

Informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji u pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tej chemioterapii.

Brak wystarczających danych dotyczących ekspozycji, aby przedstawić zalecenia dotyczące czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem Tecartus.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Tecartus u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań produktu Tecartus na zwierzętach w zakresie toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, aby można było ocenić, czy może mieć szkodliwe działanie na płód w przypadku stosowania u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy produkt Tecartus może przenikać do płodu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeśli transdukowane komórki przenikną przez łożysko, mogą mieć toksyczny wpływ na płód, w tym powodować niedobór limfocytów B. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Tecartus u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy koniecznie poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę po leczeniu produktem Tecartus, pacjentka musi skonsultować z lekarzem prowadzącym.

Należy koniecznie rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin oraz liczby limfocytów B u noworodków matek leczonych produktem Tecartus.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Tecartus przenika do mleka ludzkiego lub przedostaje się do organizmu dziecka karmionego piersią. Należy koniecznie poinformować kobiety karmiące piersią o ryzyku, na które może być narażone dziecko karmione piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu Tecartus na płodność. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tecartus wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego lub drgawek, pacjenci nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 8 tygodni od infuzji lub do momentu ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Chłoniak z komórek płaszczą

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Tecartus w badaniu fazy II ZUMA-2, w którym łącznie 82 pacjentów z nawrotowym/opornym MCL otrzymywało pojedynczą dawkę żywotnych limfocytów CAR-T (2×10^6 lub $0,5 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc.) na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała.

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (91%), zakażenia (55%) oraz encefalopatia (51%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały: encefalopatia (26%), zakażenia (28%) oraz zespół uwalniania cytokin (15%).

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 67% pacjentów. Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (34%) i encefalopatia (24%). Do najczęściej występujących hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (99%), leukopenia (98%), limfopenia (96%), małopłytkowość (65%) oraz niedokrwistość (56%).

Ostra białaczka limfoblastyczna

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Tecartus w badaniu fazy I/II ZUMA-3, w którym łącznie 100 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B otrzymało pojedynczą dawkę żywotnych limfocytów CAR-T ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 lub 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc.) na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała.

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (91%), encefalopatia (57%) oraz zakażenia (41%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 70% pacjentów. Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały: CRS (25%), zakażenia (22%) oraz encefalopatia (21%).

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 76% pacjentów. Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (27%), CRS (25%) i encefalopatia (22%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zaobserwowano u łącznie 182 pacjentów otrzymujących produkt Tecartus w dwóch głównych wieloośrodkowych badaniach klinicznych, ZUMA-2 (n=82) oraz ZUMA-3 (n=100). Działania te wymienione są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3 Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tecartus

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
	Bardzo często	Zakażenia nieswoistymi patogenami Zakażenia bakteryjne Zakażenia grzybicze Zakażenia wirusowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo często	Leukopenia ^a Neutropenia ^a Limfopenia ^a Małopłytkowość ^a Niedokrwistość ^a Gorączka neutropeniczna
	Często	Koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin ^b Hipogammaglobulinemia
	Często	Nadwrażliwość Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Bardzo często	Hipofosfatemia ^a Zmniejszone łaknienie Hipomagnezemia Hiperglikemia ^a
	Często	Hipoalbuminemia ^a Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne		
	Bardzo często	Majaczenie Lęk Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		
	Bardzo często	Encefalopatia Drżenie Ból głowy Afazja Zawroty głowy Neuropatia
	Często	Drgawki Ataksja Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia serca		
	Bardzo często	Tachykardie Bradykardie
	Często	Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe		
	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze Krwotok
	Często	Zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Bardzo często	Kaszel Duszność Wysięk opłucnowy Niedotlenienie
	Często	Niewydolność oddechowa Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Bardzo często	Nudności Biegunka Zaparcia Ból brzucha Wymioty Ból w jamie ustnej
	Często	Suchość w jamie ustnej Dysfagia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Bardzo często	Wysypka Zaburzenia skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe Zaburzenia ruchowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Bardzo często	Niewydolność nerek
	Często	Zmniejszenie wydalania moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Bardzo często	Obrzęk Zmęczenie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		Gorączka Ból Dreszcze
Zaburzenia oka		
	Często	Zaburzenia widzenia
Badania diagnostyczne		
	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^a Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi ^a Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^a Hipokalcemia ^a Hiponatremia ^a Zwiększone stężenie bilirubiny związanej ^a Hipokaliemia ^a
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny ^a
<p>W tabeli 3 uwzględniono wyłącznie przypadki cytopenii, które spowodowały (I) wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących następstw klinicznych, (II) wymagały leczenia lub (III) modyfikacji aktualnego leczenia.</p> <p>a Częstość oparta na zmianie parametru laboratoryjnego stopnia 3. lub wyższego.</p> <p>b Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.</p> <p>Data odcięcia danych w badaniu ZUMA-2: 24 lipca 2021 r.; Data odcięcia danych w badaniu ZUMA-3: 23 lipca 2021 r.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych z badań ZUMA-2 oraz ZUMA-3 (n=182)

Zespół uwalniania cytokin

CRS wystąpił u 91% pacjentów. U dwudziestu procent (20%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki lub zagrażający życiu). Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3 dni (zakres: od 1 do 13 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 9 dni (zakres: od 1 do 63 dni). U dziewięćdziesięciu siedmiu procent (97%) pacjentów doszło do ustąpienia CRS.

Najczęściej występującymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z CRS wśród pacjentów z CRS były: gorączka (94%), niedociśnienie tętnicze (64%), niedotlenienie (32%), dreszcze (31%), tachykardia (27%), tachykardia zatokowa (23%), ból głowy (22%), zmęczenie (16%) oraz nudności (13%). Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą być związane z CRS, należały: niedociśnienie tętnicze (22%), gorączka (15%), niedotlenienie (9%), tachykardia (3%), duszność (2%) oraz tachykardia zatokowa (2%). Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Neurologiczne zdarzenia i działania niepożądane

Neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 69% pacjentów. U trzydziestu dwóch procent (32%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 7 dni (zakres: od 1 do 262 dni). Zdarzenia neurologiczne ustąpiły u 113 z 125 pacjentów (90,4%), a mediana czasu ich trwania wynosiła 12 dni (zakres: od 1 do 708 dni). U trzech pacjentów wystąpiły zdarzenia neurologiczne utrzymujące się do momentu zgonu, w tym u jednego pacjenta ze zgłoszoną ciężką encefalopatią i innego pacjenta ze zgłoszonym ciężkim stanem splątania. Pozostałe zdarzenia neurologiczne, które nie ustąpiły, były stopnia 2. U 93% wszystkich leczonych pacjentów pierwszy CRS lub zdarzenie neurologiczne wystąpiło w ciągu 7 dni od infuzji produktu Tecartus.

Do najczęściej występujących neurologicznych działań niepożądanych należały: drżenie (32%), stan splątania (27%), encefalopatia (27%), afazja (21%) oraz pobudzenie (11%). U pacjentów otrzymujących produkt Tecartus zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym encefalopatię (15%), afazję (6%) i stan splątania (5%). W badaniach klinicznych zgłaszano ICANS jako ciężkie niepożądane działanie neurologiczne o małej częstości występowania (2%). Przypadki ICANS obserwowane w badaniach klinicznych ujęto w ramach działania niepożadanego: encefalopatia.

U pacjentów leczonych produktem Tecartus wystąpiły ciężkie przypadki obrzęku mózgu mogące doprowadzić do zgonu. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ICANS w kontekście neurotoksyczności.

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 12% pacjentów po infuzji produktu Tecartus. Zakażenia wystąpiły u 87 spośród 182 pacjentów leczonych produktem Tecartus w badaniach ZUMA-2 oraz ZUMA-3. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego (ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu) wystąpiły u 30% pacjentów; obejmowały one zakażenia nieswoistymi patogenami oraz zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe, które wystąpiły u odpowiednio 23%, 8%, 2% i 4% pacjentów. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Przedłużająca się cytopenia

Cytopenie występują bardzo często w następstwie chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia produktem Tecartus.

Przedłużająca się (obecna w dniu 30. lub później, lub pojawiająca się w dniu 30. lub później) cytopenia stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 48% pacjentów i obejmowała neutropenię (34%), małopłytkowość (27%) i niedokrwistość (15%). Wskazówki dotyczące leczenia – patrz punkt 4.4.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemia wystąpiła u 12% pacjentów. Hipogammaglobulinemia stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 1% pacjentów. Wskazówki dotyczące leczenia – patrz punkt 4.4.

Immunogenność

Immunogenność produktu Tecartus oceniano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) wykrywającego przeciwciała wiążące FMC63, z których wywodzą się przeciwciała anty-CD19 CAR. Do tej pory nie stwierdzono żadnej immunogenności przeciwciał przeciwko limfocytom CAR-T anty-CD19 u pacjentów z MCL. Wyniki wstępnego testu przesiewowego wykazały obecność przeciwciał u 17 pacjentów w badaniu ZUMA-2 w każdym punkcie czasowym, jednakże potwierdzający ortogonalny test komórkowy wykazał brak przeciwciał u wszystkich tych 17 pacjentów w badaniu ZUMA-2 we wszystkich punktach czasowych, w których przeprowadzono testy. Wyniki wstępnego testu przesiewowego wykazały obecność przeciwciał u 16 pacjentów w badaniu ZUMA-3 w każdym punkcie czasowym. Wśród pacjentów, których próbki nadawały się do oceny w ramach badań potwierdzających, u dwóch pacjentów wykazano obecność przeciwciał po leczeniu. U jednego z tych pacjentów potwierdzono obecność przeciwciał w miesiącu 6. U drugiego pacjenta potwierdzono obecność przeciwciał podczas ponownego leczenia w dniu 28. oraz w miesiącu 3. Nie ma dowodów wskazujących, że u tych pacjentów zmieniona została kinetyka wstępnej ekspansji, czynność limfocytów CAR-T i utrzymywanie się produktu Tecartus, ani też bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Tecartus.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących objawów przedawkowania produktu Tecartus.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL06.

Mechanizm działania

Tecartus, produkt stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do zabijania docelowych komórek prezentujących CD19.

Działanie farmakodynamiczne

Zarówno w badaniu ZUMA-2, jak i badaniu ZUMA-3 odpowiedź farmakodynamiczną oceniano w odstępach 4-tygodniowych po infuzji produktu Tecartus, mierząc przejściowe zwiększenie stężenia cytokin, chemokin i innych cząsteczek we krwi. Analizowano stężenie cytokin i chemokin, takich jak IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ) i receptor alfa IL-2. Maksymalne zwiększenie stężeń było zasadniczo obserwowane w ciągu pierwszych 8 dni po infuzji, a stężenia z reguły powracały do wartości wyjściowych w ciągu 28 dni.

Ze względu na docelowe, niezwiązane bezpośrednio z nowotworem działanie produktu Tecartus, może wystąpić okres aplazji limfocytów B po leczeniu.

Analizy translacji przeprowadzone w celu ustalenia związków między stężeniami cytokin, a występowaniem CRS lub zdarzeń neurologicznych wykazały, że z występowaniem neurologicznych działań niepożądanych oraz CRS stopnia 3. lub wyższego były związane większe stężenia (maksymalne i AUC po 1 miesiącu) wielu analitów w surowicy, w tym IL-6, IL-10 oraz TNF- α .

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawrotowy lub oporny na leczenie MCL: BADANIE ZUMA-2

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anty-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutinib lub akalabrutynib) oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy II z udziałem jednej grupy pacjentów. Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie. Pacjenci z czynnymi lub ciężkimi zakażeniami, z przeszczepieniem allogenicznych komórek macierzystych krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) w wywiadzie, obecnością komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym lub przerzutami do mózgu lub z jakimkolwiek chłoniakiem OUN lub zaburzeniami OUN w wywiadzie nie kwalifikowali się do udziału w badaniu. Do badania ZUMA-2 włączono łącznie 74 pacjentów (*ozn.* poddano leukaferezie), a 68 spośród tych pacjentów leczono produktem Tecartus. Trzech pacjentów nie otrzymało produktu Tecartus z powodu niepowodzenia procesu wytwarzania. Dwóch innych pacjentów nie otrzymało leczenia z powodu progresji choroby (zgonu) po leukaferezie. Jeden pacjent nie był leczony produktem Tecartus po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej z powodu utrzymującego się czynnego migotania przedsionków. Cała populacja objęta analizą (ang. *full analysis set*, FAS) zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferezie. Podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentów przedstawione jest w tabeli 4.

Tabela 4 Podsumowanie wyjściowej charakterystyki w badaniu ZUMA-2

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (FAS) (N = 74)
<i>Wiek (lata)</i>	
Mediana (min., maks.)	65 (38, 79)
≥65	58%
Płeć męska	84%
Mediana liczby wcześniejszych terapii (min., maks.)	3 (1; 5)
<i>Podgrupa choroby nawrotowej/opornej</i>	
Wznowa po auto-SCT	42%
Oporność na ostatnie leczenie MCL	39%
Wznowa po ostatnim leczeniu MCL	19%
Pacjenci z chorobą IV stopnia zaawansowania	86%
Pacjenci z zajęciem szpiku kostnego	51%
<i>Charakterystyka morfologiczna</i>	
Klasyczny MCL	54%
Blastoidalny MCL	26%
Inny	1%
Nieznany	19%
<i>Otrzymywali terapię pomostową</i>	
Tak	38%
Nie	62%
<i>IHC w kierunku Ki-67 w laboratorium centralnym</i>	
N	49
Mediana	65%
Auto-SCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; IHC – test immunohistochemiczny; Maks. – maksimum; MCL – chłoniak z komórek płaszczą; Min. – minimum.	

Produkt Tecartus był podawany pacjentom w jednorazowej infuzji dożylniej w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc. (maksymalna dopuszczalna dawka: 2×10^8 komórek) po zastosowaniu chemoterapii limfodeplecyjnej składającej się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 podawanych dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed leczeniem. Zastosowanie terapii pomostowej pomiędzy leukaferazą, a chemioterapią limfodeplecyjną było dozwolone w celu opanowania obciążenia chorobą.

U pacjentów leczonych produktem Tecartus mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do zwolnienia produktu wynosiła 13 dni (zakres: od 9 do 20 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do infuzji produktu Tecartus wynosiła 27 dni (zakres: od 19 do 74 dni, z wyjątkiem jednego odstającego okresu 134 dni). Mediana dawki wynosiła $2,0 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19/kg. Wszyscy pacjenci otrzymali infuzję produktu Tecartus w dniu 0. i byli hospitalizowani co najmniej do dnia 7.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR), określony przez niezależną komisję oceniającą w oparciu o kryteria Lugano z 2014 r. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS), okres przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych.

W analizie pierwszorzędownej populacja objęta analizą została zdefiniowana wcześniej i obejmowała pierwszych 60 pacjentów leczonych produktem Tecartus, u których dokonano oceny odpowiedzi na leczenie 6 miesięcy po ocenie choroby w 4. tygodniu po infuzji produktu Tecartus. W tej analizie 60 pacjentów ORR wynosił 93%, a odsetek całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) wynosił

67%. ORR był znacznie większy od określonego wcześniej, historycznego odsetka kontrolnego wynoszącego 25% przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 0,025 ($p < 0,0001$).

Zaktualizowane analizy skuteczności 24-miesięcznego okresu obserwacji przeprowadzono z wykorzystaniem zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *modified intent to treat*, mITT), która obejmowała 68 pacjentów leczonych produktem Tecartus. W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji odsetki ORR oraz CR u pacjentów w populacji mITT wyniosły odpowiednio 91% i 68%.

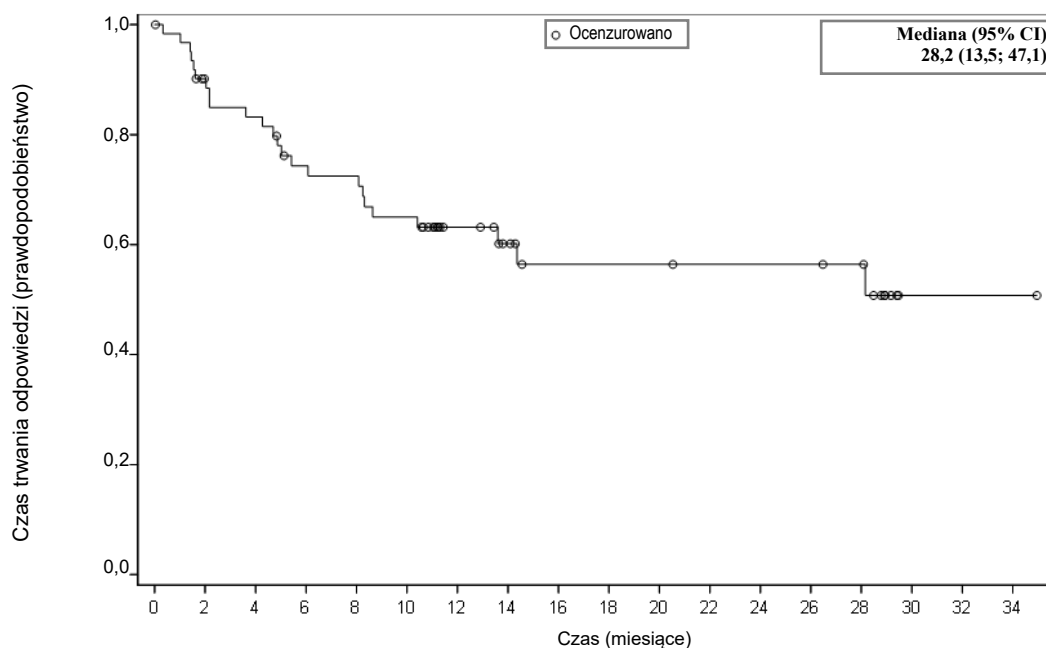
Wyniki uzyskane w FAS w analizie pierwszorzędowej oraz w analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5 Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w badaniu ZUMA-2

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie ^a (FAS) (N = 74)	
	Analiza pierwszorzędowa	Obserwacja po 24 miesiącach
Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR), n (%) [95% CI]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95% CI]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95% CI]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^b		
Mediana w miesiącach [95% CI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Zakres ^c w miesiącach	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Utrzymująca się odpowiedź, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Okres przeżycia bez progresji choroby		
Mediana, w miesiącach [95% CI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Ogólna przeżywalność		
Mediana, w miesiącach [95% CI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
OS po 6 miesiącach (%) [95% CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
OS po 12 miesiącach (%) [95% CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
OS po 24 miesiącach (%) [95% CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
OS po 30 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	56,2 (44,1; 66,7)
OS po 36 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	53,9 (41,5; 64,8)
OS po 54 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	38,7 (24,8; 52,4)
Mediana okresu obserwacji w miesiącach (min., maks.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
CI – przedział ufności; CR – całkowita remisja; FAS – cała populacja objęta analizą; NE – niemierzalne; NR – nie osiągnięto; OS – całkowite przeżycie; PR – częściowa remisja.		
a Z 74 pacjentów włączonych do badania (<i>tn.</i> poddanych leukaferizie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus.		
b Wśród wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie. DOR jest mierzony jako okres od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi do daty progresji choroby lub zgonu.		

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie^a (FAS) (N = 74)
c	Znak + wskazuje ocenzonej wartość.
d	W dniu daty odcięcia danych. Odsetki wyliczone są z użyciem łącznej liczby pacjentów w populacji analizy w mianowniku.

Rycina 1 DOR w analizie Kaplana-Meiera w populacji FAS



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tecartus we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Nawrotowa lub oporna na leczenie ALL wywodząca się prekursorów limfocytów B: badanie ZUMA-3
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy II. Nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B zdefiniowano następująco: choroba pierwotnie oporna na leczenie, pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy; choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po drugiej lub wyższej linii terapii; choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych (ang. *allogeneic stem cell transplant*, allo-SCT) (pod warunkiem, że przeszczepienie miało miejsce ≥ 100 dni przed włączeniem do badania oraz, że pacjent nie przyjmował żadnych leków immunosupresyjnych przez ≤ 4 tygodnie przed włączeniem do badania). Z badania wykluczono pacjentów z czynnym lub ciężkim zakażeniem, czynną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz jakimikolwiek zaburzeniami OUN w wywiadzie. Pacjenci z chorobą OUN-2 bez klinicznie jawnych zmian neurologicznych kwalifikowali się do udziału w badaniu. Do fazy II badania ZUMA-3 ogółem włączono 71 pacjentów (tzn. poddano leukaferizie) i 55 pacjentów leczono produktem Tecartus. Sześciu pacjentów nie otrzymało produktu Tecartus z powodu niepowodzenia procesu wytwarzania. Ośmiu innych pacjentów nie otrzymało leczenia z powodu działań niepożądanych po leukaferizie. Dwóch pacjentów, którzy zostali poddani leukaferizie oraz otrzymali chemioterapię limfodeplecyjną, nie było leczonych produktem Tecartus; u jednego pacjenta wystąpiła bakteremia oraz gorączka neutropeniczna, a drugi pacjent nie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych po przejściu chemioterapii limfodeplecyjnej. Populacja FAS obejmowała wszystkich pacjentów poddanych leukaferizie, zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (mITT) obejmowała wszystkich pacjentów

poddanych leukaferze i leczonych produktem Tecartus w fazie II. Podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Podsumowanie wyjściowej charakterystyki w fazie II badania ZUMA-3

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferze (FAS) (N = 71)	Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) (N = 55)
<i>Wiek (lata)</i>		
Mediana (min., maks.)	44 (19 do 84)	40 (19 do 84)
Płeć męska	58%	60%
Rasa biała	72%	67%
Choroba pierwotnie oporna na leczenie	30%	33%
Choroba nawrotowa/oporna na leczenie po ≥ 2 liniach terapii	76%	78%
Nawrót z pierwszą remisją po ≤ 12 miesiącach	28%	29%
<i>Liczba linii wcześniejszych terapii</i>		
Mediana (min., maks.)	2 (1 do 8)	2 (1 do 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Wcześniejsze terapie</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Chromosom Filadelfia (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT – przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych; Maks. – maksimum; Min. – minimum		

Produkt Tecartus był podawany pacjentom w jednorazowej infuzji dożylniej w dawce docelowej wynoszącej 1×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc. (maksymalna dopuszczalna dawka: 1×10^8 komórek) po zastosowaniu chemoterapii limfodeplecyjnej. Składała się ona z cyklofosfamid w dawce 900 mg/m^2 podawanego dożylnie w ciągu 60 min. w dniu 2. przed infuzją produktu Tecartus oraz fludarabiny w dawce 25 mg/m^2 podawanej dożylnie w ciągu 30 min. w 4., 3. i 2. dniu przed infuzją produktu Tecartus. Spośród 55 pacjentów, którzy otrzymali produkt Tecartus, 51 pacjentów otrzymało terapię pomostową pomiędzy leukaferzą, a chemioterapią limfodeplecyjną w celu opanowania obciążenia chorobą.

Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferzy do dostarczenia produktu wynosiła 16 dni (zakres: od 11 do 42 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferzy do infuzji produktu Tecartus wynosiła 29 dni (zakres: od 20 do 60 dni). Mediana dawki wynosiła $1,0 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc. Wszyscy pacjenci otrzymali infuzję produktu Tecartus w dniu 0. i byli hospitalizowani co najmniej do dnia 7.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ogólny odsetek całkowitej remisji (ang. *overall complete remission rate*, OCR) [całkowita remisja (CR) + całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *incomplete hematologic recovery*, CRi)] u pacjentów leczonych produktem Tecartus, jak określono w niezależnej analizie. U 55 pacjentów leczonych produktem Tecartus (mITT), odsetek OCR wyniósł 70,9% z odsetkiem CR wynoszącym 56,4% (tabela 7), który był istotnie większy niż wcześniej określony odsetek kontrolny równy 40%. Wśród 39 pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRi, mediana czasu do odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: od 0,85 do 2,99 miesiąca).

Wszyscy leczeni pacjenci zostali poddani potencjalnemu okresowi obserwacji wynoszącemu ≥ 18 miesięcy, przy medianie czasu obserwacji równej 20,5 miesiąca (95% CI: 0,3; 32,6 miesiąca) oraz medianie czasu obserwacji pod kątem OS wynoszącej 24,0 miesiąca (95% CI: 23,3; 24,6).

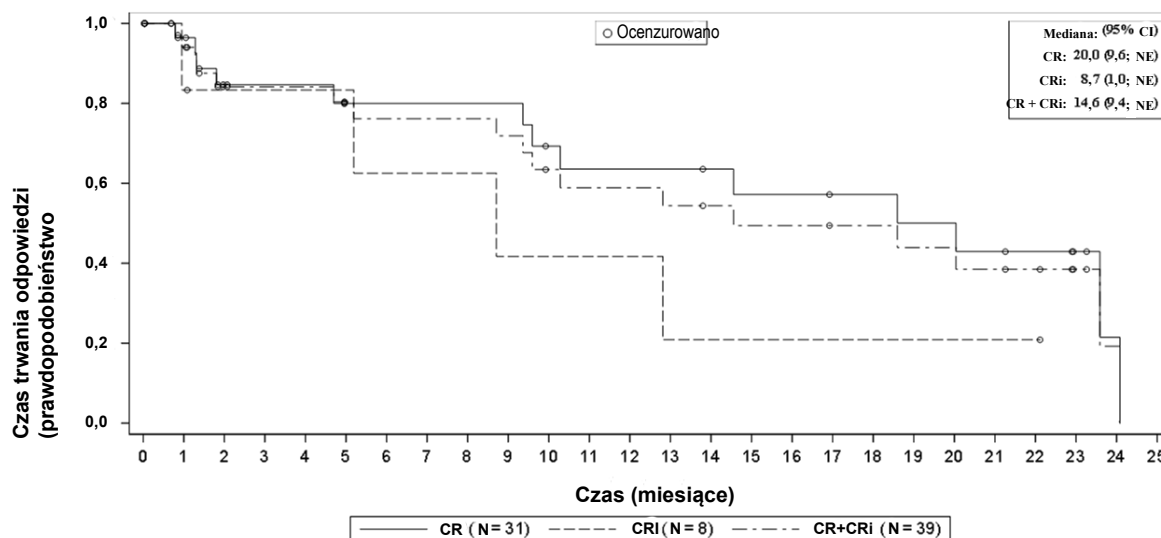
Tabela 7 Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w fazie II badania ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Odsetek OCR (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Odsetek CR, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Ujemny odsetek minimalnej choroby resztkowej (MRD) wśród pacjentów z OCR (CR lub CRi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Czas trwania remisji, mediana w miesiącach [95% CI] ^b Zakres mediany w miesiącach	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)

CI – przedział ufności; CR – całkowita remisja; NE – niemożliwe do oszacowania

- a. Z 71 pacjentów włączonych do badania (i poddanych leukaferizie), 57 pacjentów otrzymało chemioterapię kondycjonującą, a 55 pacjentów otrzymało produkt Tecartus.
- b. Dane pacjentów zostały ocenzone w momencie ostatniej mierzalnej oceny choroby przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (z wyłączeniem wznowienia podawania inhibitora kinaz tyrozynowych) lub allo-SCT w celu wykluczenia wszelkiego wpływu, jaki ta nowa terapia mogła mieć na DOR, co mogłoby zaburzyć obraz wpływu KTE-X19. Wyniki analiz, które nie zostały ocenzone w odniesieniu do kolejnego allo-SCT lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej były spójne z analizami stanowiącymi podstawę do ocenowania zdarzeń.
- c. Czas trwania remisji został zdefiniowany jedynie dla uczestników osiągających OCR, w związku z tym wyniki analizy w FAS i mITT były identyczne.

Rycina 2 DOR w analizie Kaplana-Meiera w zbiorze analizy mITT^a



- a. DOR zdefiniowano jedynie dla uczestników osiągających OCR, w związku z tym wyniki analizy w FAS i mITT były identyczne.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tecartus w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ALL wywodzącej się z prekursorów limfocytów B oraz uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tecartus w leczeniu ALL we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 6 kg. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego zarówno w populacji pacjentów z MCL, jak i ALL.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka komórkowa

Chłoniak z komórek płaszczą

W następstwie infuzji produktu Tecartus w dawce 2×10^6 CAR-T anty-CD19 komórek/kg mc. w badaniu ZUMA-2 obserwowano szybką początkową ekspansję limfocytów CAR-T anty-CD19, a następnie zmniejszanie ich liczby do wartości bliskiej wartości wyjściowej po 3 miesiącach. Maksymalne stężenie limfocytów CAR-T anty-CD19 wystąpiło w ciągu pierwszych 7 do 15 dni po infuzji.

Wśród pacjentów z MCL, liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR) (tabela 8).

Tabela 8 Podsumowanie farmakokinetyki breksukabtagenu autoleucelu w badaniu ZUMA-2

Liczba limfocytów CAR-T anty-CD19	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (CR lub PR) (N = 63)	Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie (N = 5)	Wartość p
Maksimum (komórek/ μ l) Mediana [min.; maks.], n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (komórek/ μ l/dni) Mediana [min.; maks.], n	1386,28 [3,83 do 2,77 $\times 10^4$]; 62	5,51 [1,81; 293,86]; 5	0,0013

Wartość p wyliczona z użyciem testu Wilcoxon.

Mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 wynosiła 74,08 komórek/ μ l u pacjentów z MCL w wieku 65 lat i starszych (n = 39) oraz 112,45 komórek/ μ l u pacjentów z MCL w wieku poniżej 65 lat (n = 28). Mediana wartości AUC dla limfocytów CAR-T anty-CD19 wynosiła 876,48 komórek/ μ l/dobę u pacjentów z MCL w wieku 65 lat i starszych oraz 1640,21 komórek/ μ l/dobę u pacjentów z MCL w wieku poniżej 65 lat.

Ostra białaczka limfoblastyczna

W następstwie infuzji produktu Tecartus w dawce 1×10^6 CAR-T anty-CD19 komórek/kg mc. w badaniu ZUMA-3 obserwowano szybką początkową ekspansję limfocytów CAR-T anty-CD19, a następnie zmniejszanie ich liczby do wartości bliskiej wartości wyjściowej po 3 miesiącach. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 mieściła się w ciągu pierwszych 15 dni po infuzji produktu Tecartus.

Podsumowanie farmakokinetyki produktu Tecartus w czasie na podstawie centralnej oceny w oparciu o ogólną odpowiedź na leczenie przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9 Podsumowanie farmakokinetyki breksukabtagenu autoleucelu w fazie II badania ZUMA-3

Liczba limfocytów CAR-T anty-CD19	Pacjenci z ogólną całkowitą remisją (CR/CRi) (N=39)	Pacjenci z niepełną remisją ^a (N=16)	Wartość p
Maksimum (komórek/ μ l) Mediana [min.; maks.], n	38,35 [1,31; 1533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (komórek/ μ l/dni) Mediana [min.; maks.], n	424,03 [14,12 do 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- W przypadku 3 spośród 39 uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRi oraz 2 spośród 16 uczestników, którzy nie osiągnęli CR/CRi, nie było dostępnych danych na temat limfocytów CAR-T anty-CD19 z żadnej wizyty po infuzji.
- Niepełna remisja obejmowała wszystkich uczestników, którzy nie osiągnęli CR/CRi, których odpowiedź na leczenie została sklasyfikowana jako niepełna odpowiedź remisyjna z niepełną regeneracją hematologiczną, hipoplastyczny lub aplastyczny szpik kostny niezawierający blastów (N = 4), częściowa odpowiedź na leczenie (N = 0), brak odpowiedzi na leczenie (N = 9) lub nienadająca się do oceny (N = 3).
- Wartość p wyliczona z użyciem testu Wilcoxon

Mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 wynosiła 34,8 komórek/ μ l u pacjentów z ALL w wieku 65 lat i starszych (n = 8) oraz 17,4 komórek/ μ l u pacjentów z ALL w wieku poniżej 65 lat (n = 47). Mediana wartości AUC dla limfocytów CAR-T anty-CD19 wynosiła 425,0 komórek/ μ l/dobę u pacjentów z ALL w wieku 65 lat i starszych oraz 137,7 komórek/ μ l/dobę u pacjentów z ALL w wieku poniżej 65 lat.

U pacjentów z MCL lub ALL, płeć nie miała znaczącego wpływu na wartości AUC_{dzień 0-28} ani C_{max} produktu Tecartus.

Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu Tecartus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt Tecartus zawiera genetycznie zmodyfikowane limfocyty T, dlatego nie istnieją reprezentatywne badania *in vitro* czy modele *ex vivo* lub *in vivo*, które pozwalałyby na dokonanie dokładnej charakterystyki toksykologicznej produktu pochodzenia ludzkiego. Dlatego nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych stosowanych do opracowania produktu leczniczego.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności.

Nie prowadzono badań mających na celu ocenę wpływu tego leczenia na płodność, rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS10 (zawiera DMSO)
Sodu chlorek
Albumina ludzka

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamrożony produkt Tecartus zachowuje trwałość przez 1 rok w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Produkt Tecartus zachowuje trwałość przez 3 godziny po rozmrożeniu w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C). Infuzję produktu Tecartus trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia, a całkowity czas trwania infuzji nie powinien przekraczać 30 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt Tecartus należy przechowywać w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) i musi on pozostawać w stanie zamrożonym do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do rozpoczęcia leczenia, aby zapewnić pacjentowi podanie żywotnych autologicznych komórek. Nie wolno ponownie zamrażać rozmrożonego produktu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Kriogeniczny worek z etylenu/octanu winylu z uszczelnionym przewodem doprowadzającym i dwoma portami adaptera z kolcem, zawierający około 68 ml dyspersji komórek.

Jeden worek do kriogenicznego przechowywania jest pojedynczo zapakowany w metalowej kasecie transportowej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Tecartus musi być transportowany na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera komórki krwi ludzkiej. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt Tecartus musi stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ID) z oznaczeniami na metalowej kasecie z produktem Tecartus.
- Nie wolno wyjmować worka do infuzji z produktem Tecartus z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek do infuzji z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek do infuzji nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (oraz niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite).

Rozmrażanie

- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Tecartus w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku do infuzji nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozproszyc grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Tecartus nie wolno myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny w nowych nośnikach przed infuzją. Rozmrażanie powinno trwać około 3 do 5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Tecartus zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Jednakże infuzję produktu Tecartus trzeba rozpocząć w ciągu 30 minut od zakończenia rozmrażania.

Podawanie

- Wyłącznie do jednorazowego stosowania autologicznego.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Zaleca się założenie centralnego dostępu żylnego w celu podania produktu Tecartus.
- Ponownie zweryfikować ID pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem Tecartus.

- Zestaw do infuzji należy przepłukać przed infuzją roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml).
- Całą zawartość worka z produktem Tecartus należy podać w infuzji w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.
- Delikatnie masować worek podczas infuzji, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po infuzji całej zawartości worka, przepłukać zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml) z tą samą szybkością infuzji, aby upewnić się, że podano całe leczenie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przy usuwaniu produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Tecartus (odpady stałe i ciekłe), muszą być przetwarzane i usuwane jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

Przypadkowy kontakt

W razie przypadkowego kontaktu z produktem Tecartus trzeba stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Tecartus, muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1492/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 grudnia 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.