

אוגוסט 2023

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון : **Kymriah, dispersion for infusion [162-91-35711]**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר קימריה.

התוויות התכשיר:

Kymriah is indicated for the treatment of:

Paediatric and young adult patients up to and including 25 years of age with CD19+ B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.

Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.

Limitation of Use: KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary or secondary central nervous system lymphoma.

Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy

חומר פעיל:

Tisagenlecleucel (1.2×10^6 to 6×10^8 CAR- positive viable T cells)

בעמודים העוקבים מצויינים סעיפים בהם נעשה שינוי אשר מהווה החמרה או שינוי משמעותי. למידע נוסף, יש לעיין בעלונים לצרכן ולרופא כפי שאושרו על ידי משרד הבריאות. העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ. תוצרת הארץ 6, ת"ד 7126, תל אביב.

בברכה,

שירן חן גולדשטיין
רוקחת ממונה
נוברטיס ישראל בע"מ

להלן פירוט השינויים העיקריים (טקסט באדום עם קו תחתי מצוין טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט שהושמט מסומן באדום עם קו חוצה). החמרה במידע בטיחותי מודגשת בצהוב

בעלון לרופא:

...

2.1 General description

Kymriah (tisagenlecleucel) is an genetically modified autologous cell-based product immunocellular therapy containing tisagenlecleucel, autologous T cells transduced genetically modified ex vivo using a lentiviral vector expressing encoding an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) comprising a murine anti-CD19 single chain variable fragment (scFv) linked via a human CD8 hinge and transmembrane region to an intracellular signalling chain of human 4-1BB (CD137) co-stimulatory domain and CD3-zeta signalling domain.

2.2 Qualitative and quantitative composition

Each patient-specific ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch-dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR-positive viable T cells) The medicinal product is packaged in one or more infusion bags overall containing a cell dispersion of 1.2×10^6 to 6×10^8 CAR-positive viable T cells in a cryopreservative solution.(see section 4.2).

~~The concentration of CAR positive viable T cells is dependent on indication and patient body weight (for B cell acute lymphoblastic leukaemia [ALL]).~~ The cellular composition and the final cell number varies between individual patient batches. In addition to T cells, natural killer (NK) cells may be present. ~~The quantitative information regarding CAR positive viable T cells/mL and total cells in the product is presented in the batch specific documentation accompanying Kymriah.~~

Each infusion bag contains 10–30 mL or 30–50 mL of cell dispersion.~~1–3 infusion bags containing a total of 1.2×10^6 to 6×10^8 CAR-positive viable T cells.~~

The quantitative information of medicinal product, including the number of infusion bags (see section 6) to be administered, is presented on the batch specific documentation accompanying the medicinal product for treatment.

Excipient with known effect

This medicinal product contains 2.43 mg sodium per mL and 24.3 to 121.5 mg sodium per dose. Each bag contains 11 mg dextran 40 and 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) per mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

...

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

The traceability requirements of cell-based advanced therapy medicinal products must apply. To ensure traceability the name of the medicinal product, the batch number and the name of the treated patient must be kept for a period of 30 years after expiry date of the medicinal product.
~~To ensure traceability the name of the product, the batch number and the name of the treated patient should be kept for a period of 30 years.~~

Autologous use

Kymriah is intended solely for autologous use and must not, under any circumstances, be administered to other patients. Kymriah must not be administered if the information on the product labels and batch

specific documentation do not match the patient's identity

Reasons to delay treatment

Due to the risks associated with ~~tisagenlecleucel Kymriah~~ treatment, infusion should be delayed if a patient has any of the following conditions:

- Unresolved serious adverse reactions (especially pulmonary reactions, cardiac reactions or hypotension) from preceding chemotherapies.
- Active uncontrolled infection.
- Active graft-versus-host disease (GVHD).
- Significant clinical worsening of leukaemia burden or rapid progression of lymphoma following lymphodepleting chemotherapy.

Transmission of an infectious agent

Although Kymriah is tested for sterility and mycoplasma, a risk of transmission of infectious agents exists. Healthcare professionals administering Kymriah must, therefore, monitor patients for signs and symptoms of infections after treatment and treat appropriately, if needed.

Blood, organ, tissue and cell donation

Patients treated with Kymriah ~~should~~ must not donate blood, organs, tissues or cells for transplantation. This information is provided in the Patient Alert Card which should be given to the patient after treatment.

...

Hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may be due to dimethyl sulfoxide (DMSO) and dextran 40 in Kymriah. All patients should be observed closely during the infusion period.

Long-term follow-up

Patients are expected to be enrolled in a registry in order to better understand the long-term safety and efficacy of Kymriah.

Sodium and potassium content

This medicinal product contains 24.3 to 121.5 mg sodium per dose, equivalent to 1 to 6% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

This medicinal product contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per dose, i.e. essentially "potassium-free".

Content of dextran 40 and dimethyl sulfoxide (DMSO)

~~This medicinal product contains 11 mg dextran 40 and 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) per mL. Each of these excipients are known to possibly cause anaphylactic reaction following parenteral administration. All patients should be observed closely during the infusion period.~~

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No pharmacokinetic or pharmacodynamic drug interaction studies with tisagenlecleucel have been performed in either the paediatric or adult population. The co-administration of agents known to inhibit T-cell function has not been formally studied. Administration of low-dose steroids as per the cytokine release syndrome treatment algorithm does not impact the expansion and persistence of CAR-T cells. The co-administration of agents known to stimulate T-cell function has not been

investigated and the effects are unknown.

Live vaccines

The safety of immunisation with live vaccines during or following Kymriah treatment has not been studied. ~~As a precautionary measure, vaccination with live vaccines is not recommended for at least 6 weeks prior to the start of lymphodepleting chemotherapy, during Kymriah treatment, and until immune recovery following treatment with Kymriah.~~

...

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kymriah has major influence on the ability to drive and use machines.

Due to the potential for neurological events, including altered mental status or seizures, patients receiving Kymriah are at risk for altered or decreased consciousness or coordination **and must refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machines for in the 8 weeks following Kymriah infusion.**

...

4.9 Overdose

~~Overdose has not been reported.~~

~~In case of overdose, the potential risk is an increased probability of developing CRS including severe CRS. For close monitoring, see section 4.2; for symptoms and management of CRS, see section 4.4. Not applicable.~~

...

6.4 Special precautions for storage

~~Kymriah must be stored and transported $\leq -120^{\circ}\text{C}$, in the vapour phase of liquid nitrogen, and must remain frozen until the patient is ready for treatment to ensure viable cells are available for patient administration. Do not re-freeze after thawing.~~

For storage conditions after thawing of the medicinal product, see section 6.3.

...

6.6 Special precautions for disposal and other handling

~~Kymriah should be transported within the facility in closed, break-proof, leak-proof containers.~~

Preparation prior to administration

~~Before administration, it must be confirmed that the patient's identity matches the unique patient information on the Kymriah infusion bags and accompanying documentation. The total number of infusion bags to be administered should also be confirmed with the patient specific information on the batch specific documentation accompanying the medicinal product.~~

Inspection and thawing of the infusion bag(s)

Do not thaw the product until it is ready to be used.

The infusion bag should be placed inside a second sterile bag during thawing to protect ports from contamination and avoid spills in the unlikely event of the bag leaking. Kymriah should be thawed at 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. The bag should be removed immediately from the thawing device and kept at room temperature

(20°C-25°C) until infusion (the infusion should be ended within 30 minutes from thawing). If more than one infusion bag has been received for the treatment dose (refer to the batch certificate for number of bags constituting one dose), the next bag should only be thawed after the contents of the preceding bag have been infused.

Kymriah should not be manipulated. For example, Kymriah should not be washed (spun down and resuspended in new media) prior to infusion.

The infusion bag(s) should be examined for any breaks or cracks prior to thawing. If the infusion bag appears to have been damaged or to be leaking, it should not be infused and should be disposed of according to local procedures on handling of biological waste (see section 4.2.).

Administration

Kymriah intravenous infusion should be administered by a healthcare professional experienced with immunosuppressed patients and prepared to manage anaphylaxis. In the event of cytokine release syndrome (CRS), ensure that at least one dose of tocilizumab per patient and emergency equipment are available prior to infusion. Hospitals must have access to additional doses of tocilizumab within 8 hours. In the exceptional case where tocilizumab is not available due to a shortage that is listed in the Ministry of Health website, ensure that suitable alternative measures to treat cytokine release syndrome are available on site.

The patient's identity should be matched with the patient identifiers on the infusion bag. Kymriah is intended solely for autologous use and must not, under any circumstances, be administered to other patients.

If the volume of Kymriah to be administered is ≤ 20 mL, intravenous push may be used as an alternative method of administration.

Measures to take in case of accidental exposure

In case of accidental exposure local guidelines on handling of human-derived material should be followed. Work surfaces and materials which have potentially been in contact with Kymriah must be decontaminated with appropriate disinfectant.

Precautions to be taken for ~~transport and~~ the disposal of the medicinal product

Unused medicinal product and all material that has been in contact with Kymriah (solid and liquid waste) should be handled and disposed of as potentially infectious waste in accordance with local guidelines on handling of human-derived material.

Kymriah should be transported within the facility in closed, break proof, leak proof containers.

Kymriah contains genetically modified human blood cells. Local guidelines on handling of biological waste should be followed for unused medicinal product or waste material. All material that has been in contact with Kymriah (solid and liquid waste) should be handled and disposed in accordance with local guidelines on handling of biological waste.

בעלון לצרכן

...
2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל טיסגנלקלאוצל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (מופיעים בפרק 6).

- אינך יכול לקבל טיפול הנקרא כמותרפיה לדיכוי תאים לימפוציטים (**lymphodepleting**) (chemotherapy), אשר מפחית את מספר תאי דם לבנים בדם שלך.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

קימריה עשויה מתאי הדם הלבנים שלך ומיועדת יש לשתת איתה לך בלבד. ייתכן שתתבקש להרשם במאגר מידע למשך לפחות 15 שנים על מנת להבין יותר טוב את ההשפעות ארוכות הטווח של קימריה.

...

נהיגה ושימוש במכוונות

חלק מהאנשים עלולים לסבול מבעיות כגון שינוי או ירידה בהכרה, בלבול והתקפים לאחר מתן קימריה. לכן אין לנהוג, להשתמש במכוונות או להשתתף בפעילויות המצריכות ערנות- קימריה עלולה לגרום לבעיות כגון שינוי או ירידה בהכרה, בלבול ופרכוסים (התקפים)- ב- 8 השבועות שלאחר העירוי.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

קימריה מכילה נתרן, דימתילסולפוקסיד (DMSO), דקסטרו 40 ואשלגן. תרופה זאת מכילה 24.3 מ"ג עד 121.5 מ"ג נתרן (הרכיב העיקרי של מלח לבישול/שולחן) למנה. כמות זאת שוות ערך ל- 1% עד 6% מהצריכה המרבית היומית המומלצת בתזונה שהיא 2 גרם של נתרן למבוגר. תרופה זו מכילה דקסטרו 40 ו-DMSO (חומרים המשמשים לשימורי תאים קפואים), שניהם עלולים לעיתים לגרום לתגובות אלרגיות. עליך להיות נתון להשגחה צמודה במהלך העירוי. תרופה זו מכילה אשלגן, פחות מ-1 מילימול (39 מ"ג) למנה, כלומר למעשה "נטולת אשלגן".

3. כיצד תשתמש בתרופה?

קימריה ניתנת תמיד על ידי רופא ובהתאם להנחייתו במרכז רפואי המוכשר לטיפול בקימריה. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.

קימריה מכילה תאי דם אנושיים- לפיכך הרופא שמטפל בקימריה ינקוט באמצעי הזהירות המתאימים (שימוש בכפפות ובשקפים) למניעת העברה אפשרית של מחלות מדבקות.

איסוף דם להכנת קימריה

את קימריה מכינים מתאי הדם הלבנים שלך.

- הרופא שלך ייקח כמות מסוימת מהדם שלך באמצעות צנתר שיוחדר לווריד שלך (הליך המכונה לויקופרזיס). חלק מתאי הדם הלבנים שלך יופרדו מהדם שלך והיתר יוחזר לווריד. הליך זה יכול להימשך 3 עד 6 שעות, וייתכן שיהיה צורך לחזור עליו.
- תאי הדם הלבנים שלך יוקפאו וישלחו להכנת קימריה. הכנת קימריה אורכת בדרך כלל כ- 3 עד 4 שבועות, אבל משך הזמן עשוי להשתנות.

• קימריה היא טיפול המיוצר במיוחד עבורך. קיימים מצבים בהם לא ניתן לייצר קימריה בהצלחה ולתת לך- במקרים מסוימים יתכן ויעשה ניצור שני של קימריה.

- לפני קבלת קימריה, הרופא שלך עשוי לתת לך טיפול המכונה כימותרפיה לדיכוי תאים לימפוציטים (lymphodepleting chemotherapy) במשך מספר ימים לצורך הכנת גופך לטיפול בקימריה.

...

4. תופעות לוואי

...

תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה)

- עור חיוור, חולשה, קוצר נשימה בגלל מספר נמוך של כדוריות דם אדומות או המוגלובין נמוך
- דימום מוגבר או מתמשך או חבורות בגלל מספר נמוך של טסיות הדם
- חום עם ספירה נמוכה של תאי דם לבנים ברמה מסוכנת
- סיכון מוגבר לזיהום בגלל מספר נמוך באופן חריג של תאי דם לבנים
- זיהומים תכופים ומתמשכים בגלל ירידה בנוגדנים בדם שלך
- חולשה, קצב לב לא תקין בגלל רמה נמוכה לא תקינה של מלחים בדם כולל זרחן, אשלגן
- רמות גבוהות של אנזימי כבד או קריאטינין בדם המראים כי הכבד או הכליות שלך אינם פועלים כרגיל
- דופק מהיר או לא סדיר
- לחץ דם גבוה
- קוצר נשימה, נשימה מאומצת, נשימה מהירה, נוזל בריאות
- שיעול
- כאב בטן, עצירות
- כאב בעצם ובגב
- פריחה בעור
- נפיחות בקרסוליים, בגפיים ובפנים

תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100)

- חום, הרגשת חולי, כבד מוגדל, צבע צהוב בעור ובעיניים שלך, ספירה נמוכה של תאי דם כתוצאה מהפעלה חיסונית חמורה
- סחרחורת או עילפון, הסמקה, פריחה, גירוד, חום, קוצר נשימה או הקאה, כאב בטן, שלשול כתוצאה מתגובה הקשורה לעירוי
- פריחה, בחילה, הקאה, שלשול כולל צואה דמית (תסמינים אפשריים של מחלת השתל נגד המאכסן, כאשר תאים מושתלים תוקפים את התאים שלך)

- כאבי פרקים בגלל רמה גבוהה של חומצת שתן
 - תוצאות לא תקינות של בדיקות דם (רמה גבוהה של : זרחן, אשלגן, סידן, נתרן, ~~אנזימים הנקראו אלקליין פוספטאז המסייע לגלות מחלת כבד~~, פיברין די-דימר, פריטין בסרום ; רמה נמוכה של : חלבון בדם הנקרא אלבומין, נתרן, מגנזיום)
 - פרכוסים, עוויתות
 - התכווצויות שרירים/עוויתות בגלל רמה נמוכה לא תקינה של מלחים בדם כולל סידן
 - תנועות לא רצונית או לא נשלטות
 - רעד בלתי רצוני של הגוף, קושי בכתיבה, קושי להביע מחשבות באופן מילולי, הפרעות קשב, ישנוניות
 - עקצוץ או חוסר תחושה, קושי לנוע בגלל נזק עצבי
 - ירידה בראייה
 - צמא, תפוקת שתן נמוכה, שתן כהה, עור סמוק ויבש, אי שקט (תסמינים אפשריים של רמה גבוהה של סוכר בדם)
 - ירידה במשקל
 - כאב עצבי
 - חרדה, עצבנות
 - מצב חמור של בלבול
 - קשיי שינה
 - חוסר נשימה, קושי לנשום בשכיבה, נפיחות בכפות הרגליים או ברגליים (תסמינים אפשריים של אי ספיקת לב), הפסקת פעימות הלב
 - נפיחות וכאב בגלל קרישי דם
 - נפיחות כתוצאה מנוזלים שדולפים מכלי הדם לתוך הרקמה שמסביב
 - נפיחות ואי נוחות (נפיחות בבטן), בגלל הצטברות נוזל בבטן
 - יובש בפה, כאב בפה, דימום בפה, ~~דלקת חניכיים~~
 - עור ועיניים צהובים כתוצאה מרמות גבוהות חריגות של בילירובין בדם
 - גרד
 - הזעת יתר, הזעות לילה
 - מחלה דמוית שפעת
 - אי ספיקה של איברים רבים
 - נוזל בריאות
 - אף גדוש
 - פגם בקרישת דם (קרישת דם, עלייה ביחס מנורמל בינלאומי, זמו פרוטרומבין ממועד, ירידה בפריביונגן בדם, זמן טרומבופלסטין חלקי משופעל ממועד)
 - ...
 - 5. איך לאחסן את התרופה ?
- המידע הבא מיועד לרופאים בלבד**

The following information is intended for doctors only.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the infusion bag label after EXP.

Store below -120°C, in the vapour phase of liquid nitrogen. The product should be administered immediately after thawing. After thawing, the product should be kept at room temperature (20-25°C) and infused within 30 minutes to maintain maximum product viability, including any interruption during the infusion.

Do not use this medicine if the infusion bag is damaged or leaking.

~~This medicine contains genetically modified blood cells. Local guidelines on handling of biological waste should be followed for unused medicine or waste material.~~

6. מידע נוסף

המידע הבא מיועד לצוות רפואי בלבד :

The following information is intended for healthcare professionals only:

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

Kymriah should be transported within the facility in closed, break-proof, leak-proof containers.

This medicinal product contains human blood cells. Healthcare professionals handling Kymriah must take appropriate precautions (wearing gloves and eye protection) to avoid potential transmission of infectious diseases.

Preparation prior to administration of the infusion bag

Before administration, it must be confirmed that the patient's identity matches the unique patient information on the Kymriah infusion bags and accompanying documentation. The total number of infusion bags to be administered should also be confirmed with the patient specific information on the batch specific documentation accompanying the medicinal product.

The timing of thaw of Kymriah and of infusion should be coordinated. The infusion start time should be confirmed in advance and adjusted ~~Confirm the infusion time in advance, and adjust the start time~~ for thaw so that Kymriah is available for infusion when the recipient is ready. Once Kymriah has been thawed and is at room temperature (20°C-25°C), it should be infused within 30 minutes to maintain maximum product viability, including any interruption during the infusion.

Inspection and thawing of the infusion bag(s)

Do not thaw the product until it is ready to be used.

The infusion bag should be placed inside a second, sterile bag during thawing to protect ports from contamination and avoid spills in the unlikely event of the bag leaking. Kymriah should be thawed at 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. The bag should be removed immediately from the thawing device and kept at room temperature (20°C-25°C) until infusion (the infusion should be ended within 30 minutes from thawing). If more than one infusion bag has been received for the treatment dose (refer to the batch certificate for number of bags constituting one dose), the next bag should only be thawed after the contents of the preceding bag have been infused.

Kymriah should not be manipulated. For example, Kymriah should not be washed (spun down and resuspended in new media) prior to infusion.

The infusion bag(s) should be examined for any breaks or cracks prior to thawing. If the infusion bag appears to have been damaged or to be leaking, it should not be infused and should be disposed of according to local guidelines on handling of biological waste.

Administration

Kymriah intravenous infusion should be administered by a healthcare professional experienced with immunosuppressed patients and prepared to manage anaphylaxis. In the event of cytokine release syndrome (CRS), ensure that at least one dose of tocilizumab per patient and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period. Hospitals ~~must~~ should have access to additional doses of tocilizumab within 8 hours. In the exceptional case where tocilizumab is not available due to a shortage that is listed in the Ministry of Health website, ensure that suitable alternative measures to treat cytokine release syndrome are available on site.

The patient's identity should be matched with the patient identifiers on the infusion bag. Kymriah is intended solely for autologous use and must not, under any circumstances, be administered to other patients only. Kymriah should be administered as an intravenous infusion using latex-free intravenous tubing without a leukocyte depleting filter, at approximately 10 to 20 mL per minute by gravity flow. All contents of the infusion bags should be infused. Sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection should be used to prime the tubing prior to infusion ~~as well as and~~ rinse it after ~~wards~~ infusion. When the full volume of Kymriah has been infused, the infusion bag should be rinsed with 10 to 30 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection by back priming to ensure as many cells as possible are infused into the patient.

If the volume of Kymriah to be administered is ≤20 mL, intravenous push may be used as an alternative method of administration

Measures to take in case of accidental exposure

In case of accidental exposure local guidelines on handling of human-derived material should be followed. Work surfaces and materials which have potentially been in contact with Kymriah must be decontaminated with appropriate disinfectant.

~~Precautions to be taken before the disposal of the medicinal product handling or administering Kymriah~~
~~Kymriah contains genetically modified human blood cells. Local guidelines on handling of biological~~
~~waste should be followed for disposal.~~

~~Unused medicinal product and~~ All material that has been in contact with Kymriah (solid and liquid
waste) should be handled and disposed of as potentially infectious waste in accordance with local
guidelines on handling of ~~human-derived material~~ biological waste.

~~Kymriah should be transported within the facility in closed, break-proof, leak-proof containers.~~
~~Kymriah is prepared from autologous blood of the patient collected by leukapheresis. Patient~~
~~leukapheresis material and Kymriah may carry a risk of transmitting infectious viruses to healthcare~~
~~professionals handling the product. Accordingly, healthcare professionals should employ appropriate~~
~~precautions (wearing gloves and glasses) when handling leukapheresis material or Kymriah to avoid~~
~~potential transmission of infectious diseases.~~