

אפריל 2025

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 ( $1.2 \times 10^6$  to  $6 \times 10^8$  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 שפורסמו באתר 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, תל אביב.

בברכה,

שירן חן גולדשטיין  
רוקחת ממונה  
נוברטיס ישראל בע"מ

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

בעלון לרופא:

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Cytokine release syndrome

Cytokine release syndrome (CRS), including fatal or life-threatening events, has been frequently observed after Kymriah infusion (see section 4.8). In almost all cases, development of ~~CRS~~Cytokine release syndrome occurred between 1 to 10 days (median onset 3 days) after Kymriah infusion in paediatric and young adult B-cell ALL patients, between 1 and 9 days (median onset 3 days) after Kymriah infusion in adult DLBCL patients and between 1 to 14 days (median onset 4 days) after Kymriah infusion in adult FL patients. In some cases onset of CRS occurred after that period. The median time to resolution of cytokine release syndrome was 8 days in B-cell ALL patients, 7 days in DLBCL patients and 4 days in FL patients.

Patients should be closely monitored for signs or symptoms of CRS and patients and caregivers should be informed about potential late onset of signs or symptoms and instructed accordingly. Symptoms of ~~CRS~~Cytokine release syndrome may include high fever, rigors, myalgia, arthralgia, nausea, vomiting, diarrhoea, diaphoresis, rash, anorexia, fatigue, headache, hypotension, dyspnoea, tachypnoea, hypoxia, and tachycardia. Organ dysfunction, including cardiac insufficiency, renal insufficiency and liver injury with accompanying elevated aspartate aminotransferase (AST), elevated alanine aminotransferase (ALT) or elevated total bilirubin may also be observed. In some cases, disseminated intravascular coagulation (DIC) with low fibrinogen levels, capillary leak syndrome (CLS), macrophage activation syndrome (MAS) and haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) may occur in the setting of ~~CRS~~Cytokine release syndrome. ~~Patients should be closely monitored for signs or symptoms of these events, including fever.~~

...

##### Management of cytokine release syndrome associated with Kymriah

To reduce the risk of or manage CRS complications (see above), patients treated with Kymriah may receive anti-interleukin-6-based intervention (e.g. tocilizumab) with or without a corticosteroid-based therapy. CRS management strategies may be implemented based on the most recent relevant treatment guidelines, including appropriate local institutional/academic guidelines.

~~Cytokine release syndrome should be managed solely based on the patient's clinical presentation and according to the cytokine release syndrome management algorithm provided in Table 1. Anti-IL-6 based therapy such as tocilizumab has been administered for moderate or severe cytokine release syndrome associated with Kymriah.~~ One dose of tocilizumab per patient must be on site and available for administration prior to Kymriah infusion. The treatment centre 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, the treatment centre must have access to suitable alternative measures instead of tocilizumab to treat CRS.

~~Corticosteroids may be administered in cases of life-threatening emergencies.~~ Tisagenlecleucel continues to expand and persist following administration of tocilizumab and corticosteroids. Patients with medically significant cardiac dysfunction should be managed by standards of critical care and measures such as echocardiography should be considered. Tumour necrosis factor (TNF) antagonists are not recommended for management of Kymriah-associated ~~CRS~~Cytokine release syndrome.

**Table 1—Cytokine release syndrome management algorithm**

Cytokine release syndrome severity	Symptomatic treatment	Tocilizumab	Corticosteroids
Mild symptoms requiring symptomatic treatment only, e.g. — low fever — fatigue — anorexia	Exclude other causes (e.g. infection) and treat specific symptoms with, for example, antipyretics, antiemetics, analgesics, etc. If neutropenic, administer antibiotics per local guidelines	Not applicable	Not applicable
Symptoms requiring moderate intervention: — high fever — hypoxia — mild hypotension	Antipyretics, oxygen, intravenous fluids and/or low-dose vasopressors as needed. Treat other organ toxicities as per local guidance		
Symptom requiring aggressive intervention: — hypoxia requiring high-flow oxygen supplementation or — hypotension requiring high-dose or multiple vasopressors	High-flow oxygen Intravenous fluids and high-dose vasopressor(s) Treat other organ toxicities as per local guidelines	If no improvement after symptomatic treatment, administer tocilizumab intravenously over 1 hour: — 8 mg/kg (max. 800 mg) if body weight $\geq 30$ kg — 12 mg/kg if body weight $< 30$ kg	If no improvement within 12–18 hours of tocilizumab, administer a daily dose of 2 mg/kg intravenously methylprednisolone (or equivalent) until vasopressor and oxygen no longer needed, then taper*
Life-threatening symptoms: — haemodynamic instability despite intravenous fluids and vasopressors — worsening respiratory distress — rapid clinical deterioration	Mechanical ventilation Intravenous fluids and high-dose vasopressor(s) Treat other organ toxicities as per local guidelines	If no improvement, repeat every 8 hours (max total of 4 doses)*	
* If no improvement after tocilizumab and steroids, consider other anti-cytokine and anti-T-cell therapies following institutional policy and published guidelines.			

Alternative cytokine release syndrome management strategies may be implemented based on appropriate institutional or academic guidelines.

### Neurological adverse reactions

Neurological events (also known as immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome [ICANS]), in particular encephalopathy, confusional state or delirium, occur frequently with Kymriah and can be severe or life-threatening (see section 4.8). Other manifestations included depressed level of consciousness, seizures, aphasia and speech disorder. The majority of neurological events occurred within 8 weeks following Kymriah infusion and were transient. In some cases onset of neurological events occurred after that period. The median time to onset of the first neurological events occurring at any time following Kymriah infusion was 9 days in B-cell ALL, 6 days in DLBCL, and 9 days in FL. The median time to resolution was 7 days for B-cell ALL, 13 days for DLBCL, and 2 days for FL. Neurological events can be concurrent with cytokine release syndrome, following resolution of cytokine release syndrome or in the absence of cytokine release syndrome.

Patients should be monitored for neurological events and patients and caregivers should be informed about the potential late onset of events and instructed accordingly. To reduce the risk of or manage neurological toxicities (including ICANS) (see above), patients treated with Kymriah may receive

supportive treatment based on the most recent relevant guidelines, including appropriate local institutional/academic guidelines. In case of neurological events, patients should be diagnostically worked up and managed depending on the underlying pathophysiology and in accordance with local standard of care.

...

#### CD19-negative B-cell ALL disease

Kymriah is not recommended if the B-cell ALL patient has CD19-negative disease or an unconfirmed CD19 status.

...

#### Hypersensitivity reactions

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

## בעלון לצרכן

### 2. לפני השימוש בתרופה

...

#### אחרי שקיבלת קימריה

#### ספר לרופא שלך מייד אם יש לך כל אחד מהבאים:

- חום, שעשוי להיות תסמין של זיהום. הרופא יבדוק את ספירות הדם שלך באופן שיגרותי, מכיוון שמספר תאי הדם ומרכיבי דם אחרים עלולים לרדת.
- עליך למדוד את החום שלך פעמיים ביום במשך 3-4 שבועות לאחר הטיפול בקימריה. אם החום שלך גבוה, עליך לפנות לרופא באופן מיידי.
- שינוי או ירידה בהכרה, הזיות, חרדה, סחרחורת, רעד, כאבי ראש, בלבול, סערת נפש, פרכוסים, קשיי דיבור והבנה ו/או אובדן שיווי משקל. תופעות אלו מתרחשות בדרך כלל בתוך 8 השבועות הראשונים לאחר העירוי, אבל יכולות להתרחש גם לאחר מכן. אלה עשויים להיות תסמינים של מצב שנקרא תסמונת נוירוטוקסית של תאים אפקטוריים חיסוניים (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).
- עייפות קיצונית, חולשה וקוצר נשימה, העשויים להיות תסמינים של חוסר בתאי דם אדומים.
- דימום או חבורות המופיעות ביתר קלות, שיכולים להיות תסמינים של רמה נמוכה של תאי דם הידועים כטסיות דם.

...

#### מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

#### קימריה מכילה נתרן, דימתילסולפוקסיד (DMSO), דקסטרן 40 ואשלגן.

תרופה זאת מכילה 24.3 מ"ג עד 121.5 מ"ג נתרן (הרכיב העיקרי של מלח בישול/שולחן) למנה. כמות זאת שוות ערך ל-1% עד 6% מהצריכה המרבית היומית המומלצת בתזונה של נתרן למבוגר.

תרופה זו מכילה דקסטרן 40 ו-DMSO (חומרים המשמשים לשימור תאים קפואים), שניהם עלולים לעיתים לגרום

לתגובות אלרגיות לקשיי נשימה ו/או סחרחורת (סימנים אפשריים של תגובות אלרגיות חמורות או רגישות יתר).

עליך להיות נתון להשגחה צמודה במהלך העירוי.

תרופה זו מכילה אשלגן, פחות מ-1 מילימול (39 מ"ג) למנה, כלומר למעשה "נטולת אשלגן".

...

### 4. תופעות לוואי

...

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

- חום גבוה וצמרמורת. אלו עשויים להיות תסמינים של מצב רציני המכונה תסמונת שחרור ציטוקינים שעלול להיות מסכן חיים או קטלני. תסמינים אחרים של תסמונת שחרור ציטוקינים הם קשיי נשימה, בחילה, הקאה, שלשול, חוסר תיאבון, עייפות, כאבי שרירים, כאבי מפרקים, נפיחות, לחץ דם נמוך, דפיקות לב מואצות, כאב ראש, אי ספיקת לב, ריאות וכליות ופגיעה בכבד. תסמינים אלה מתרחשים כמעט תמיד במהלך 14 הימים הראשונים שלאחר טיפול בקימריה, אך אצל חלק מהמטופלים הם יכולים להתפתח גם מאוחר יותר - העירוי.
- בעיות כגון שינוי חשיבה או ירידה בהכרה, אובדן קשר עם המציאות, בלבול, סערת נפש, פרכוסים, קשיים בדיבור ובהבנת דיבור, קושי בהליכה. אלה יכולים להיות תסמינים של מצב הנקרא תסמונת נוירוטוקסית של תאים אפקטוריים חיסוניים (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). תסמינים אלה מופיעים בעיקר במהלך 8 השבועות הראשונים לאחר טיפול בקימריה, אך אצל חלק מהמטופלים הם יכולים להתפתח גם מאוחר יותר.

- תחושת חוס, חוס, צמרמורות או רעידות, כאב גרון או כיבים בפה עשויים להיות סימנים של זיהום. זיהומים מסוימים עלולים להיות מסכני חיים או קטלניים.