

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Kymriah è una terapia immunocellulare contenente tisagenlecleucel, cellule T autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca di etilene vinil acetato (EVA) per infusione di Kymriah contiene la dispersione cellulare di tisagenlecleucel ad una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere un recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali CAR-positive) (vedere paragrafo 4.2).

La concentrazione di cellule T vitali CAR-positive dipende dall'indicazione e dal peso corporeo del paziente (per la leucemia linfoblastica acuta [LLA] a cellule B). La composizione cellulare e il numero finale di cellule variano tra i singoli lotti dei pazienti. Oltre a cellule T, potrebbero essere presenti cellule NK. Le informazioni quantitative riguardanti le cellule T vitali CAR-positive/mL e le cellule totali nel prodotto sono riportate nella documentazione lotto-specifica che accompagna Kymriah.

1 o più sacche per infusione contenenti un totale di $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 2,43 mg di sodio per mL e da 24,3 a 121,5 mg di sodio per dose.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione

Dispersione da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kymriah è indicato per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
- Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.
- Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kymriah deve essere somministrato in un centro clinico qualificato. La terapia deve essere iniziata sotto la direzione di e supervisionata da un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche maligne e istruito a somministrare e gestire pazienti trattati con Kymriah. Prima dell'infusione per ogni paziente devono essere disponibili tocilizumab, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS), e apparecchiature di emergenza. Il centro clinico deve avere accesso a dosi aggiuntive di tocilizumab entro 8 ore. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza elencata nel catalogo delle carenze dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure alternative adeguate per il trattamento della CRS al posto di tocilizumab.

Kymriah è solo per uso autologo (vedere paragrafo 4.4). Di solito occorrono circa 3-4 settimane per la produzione e il rilascio di Kymriah.

Posologia

Dosaggio per pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B

- Per pazienti fino a 50 kg: $0,2-5 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive/kg di peso corporeo.
- Per pazienti sopra i 50 kg: $0,1-2,5 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive (non basato sul peso).

Dosaggio per pazienti adulti con DLBCL e LF

- $0,6-6 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive (non basato sul peso).

Condizionamento pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

La disponibilità di Kymriah deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione. Per le indicazioni LLA a cellule B e DLBCL, si raccomanda di infondere Kymriah da 2 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. Per LF, si raccomanda di infondere Kymriah da 2 a 6 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva.

La chemioterapia linfodepletiva può essere omessa se un paziente presenta citopenia significativa, ad esempio conta dei globuli bianchi ≤ 1.000 cellule/ μL entro una settimana prima dell'infusione.

Se si verifica un ritardo superiore a 4 settimane tra il completamento della chemioterapia linfodepletiva e l'infusione e la conta dei globuli bianchi è >1.000 cellule/ μL , il paziente deve essere nuovamente trattato con chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere Kymriah.

LLA a cellule B

Il regime di chemioterapia linfodepletiva raccomandato è:

- Fludarabina (30 mg/m² al giorno per via endovenosa per 4 giorni) e ciclofosfamide (500 mg/m² al giorno per via endovenosa per 2 giorni iniziando contemporaneamente alla prima dose di fludarabina).

Se in precedenza il paziente ha avuto una cistite emorragica di Grado 4 con ciclofosfamide, o ha mostrato uno stato chemiorefrattario a un regime contenente ciclofosfamide somministrato poco prima della chemioterapia linfodepletiva, si deve utilizzare quanto segue:

- Citarabina (500 mg/m² al giorno per via endovenosa per 2 giorni) e etoposide (150 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni iniziando contemporaneamente alla prima dose di citarabina).

DLBCL e LF

Il regime di chemioterapia linfodepletiva raccomandato è:

- Fludarabina (25 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni) e ciclofosfamide (250 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni iniziando contemporaneamente alla prima dose di fludarabina).

Se in precedenza il paziente ha avuto una cistite emorragica di Grado 4 con ciclofosfamide, o ha mostrato uno stato chemiorefrattario a un regime contenente ciclofosfamide somministrato poco prima della chemioterapia linfodepletiva, si deve utilizzare quanto segue:

- Bendamustina (90 mg/m² al giorno per via endovenosa per 2 giorni).

Premedicazione

Per minimizzare le potenziali reazioni acute all'infusione, si raccomanda di premedicare i pazienti con paracetamolo e difenidramina o un altro antistaminico H1 entro circa 30-60 minuti prima dell'infusione di Kymriah. I corticosteroidi non devono essere mai utilizzati tranne che in caso di un'emergenza potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.4).

Valutazione clinica prima dell'infusione

In alcuni gruppi di pazienti a rischio il trattamento con Kymriah deve essere rimandato (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio dopo infusione

- I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per i primi 10 giorni successivi all'infusione per segni e sintomi di potenziale sindrome da rilascio di citochine, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono considerare l'ospedalizzazione per i primi 10 giorni dopo l'infusione o ai primi segni/sintomi di sindrome da rilascio di citochine e/o eventi neurologici.
- Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle vicinanze (entro 2 ore di viaggio) di un centro clinico qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

LLA a cellule B: Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni.
DLBCL e LF: La sicurezza e l'efficacia di Kymriah in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

LLA a cellule B: La sicurezza e l'efficacia di Kymriah non sono state stabilite in questa popolazione.
DLBCL e LF: Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Pazienti sieropositivi per il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) o il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Non vi è esperienza in merito alla produzione di Kymriah per pazienti con un test positivo per HIV, HBV attivo o infezione da HCV attivo. Il materiale di leucoaferesi raccolto da questi pazienti non sarà accettato per la produzione di Kymriah. Lo screening per HBV, HCV e HIV deve essere eseguito in conformità con le linee guida cliniche prima della raccolta delle cellule per la produzione.

Modo di somministrazione

Kymriah è solo per uso endovenoso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Kymriah devono adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive come per qualsiasi materiale di origine umana.

Preparazione per l'infusione

Prima dell'infusione di Kymriah, si deve confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche essenziali riportate sulla/e sacca/sacche per infusione.

I tempi di scongelamento di Kymriah e di infusione devono essere coordinati. Fare riferimento al paragrafo 6.6 per i dettagli riguardanti l'ispezione e lo scongelamento della sacca per infusione. Il tempo di inizio dell'infusione deve essere confermato in anticipo e adeguato allo scongelamento, in modo tale che Kymriah sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Una volta scongelato e a temperatura ambiente (20°C-25°C), Kymriah deve essere infuso entro 30 minuti per mantenere la massima vitalità del prodotto, ad inclusione di eventuali interruzioni durante l'infusione.

Somministrazione

Kymriah deve essere somministrato come infusione endovenosa utilizzando una linea di infusione endovenosa senza lattice e senza filtro per leucodeplezione, a una velocità di flusso di circa 10-20 mL/minuto per gravità. Deve essere infuso l'intero contenuto di ogni sacca per infusione. Deve essere utilizzata una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per preparare la linea di infusione prima dell'infusione e per lavare la stessa dopo l'infusione. Quando l'intero volume di Kymriah è stato infuso, la sacca per infusione deve essere lavata con 10-30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) mediante retro-caricamento per assicurare che il maggior numero possibile di cellule sia infuso nel paziente.

Se il volume di Kymriah da somministrare è ≤ 20 mL, si può utilizzare l'infusione endovenosa veloce in bolo come metodo alternativo di somministrazione.

Per le precauzioni speciali di smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni.

Motivi per posticipare il trattamento

A causa dei rischi associati al trattamento con Kymriah, l'infusione deve essere rimandata se un paziente presenta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- Reazioni avverse gravi non risolte (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) da precedenti chemioterapie.
- Infezione attiva non controllata.
- Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease*, GVHD) attiva.
- Significativo peggioramento clinico del *burden* di malattia nei pazienti con leucemia o rapida progressione del linfoma dopo chemioterapia linfodepletiva.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti, o cellule.

Leucemia o linfoma con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC)

L'esperienza di utilizzo di Kymriah in pazienti con leucemia e linfoma con coinvolgimento attivo del SNC è limitata. Pertanto in queste popolazioni il rischio/beneficio di Kymriah non è stato stabilito.

Sindrome da rilascio di citochine

La sindrome da rilascio di citochine, inclusi eventi fatali o pericolosi per vita, è stata osservata frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8). In quasi tutti i casi, lo sviluppo della sindrome da rilascio di citochine si è verificato tra 1 e 10 giorni (insorgenza mediana 3 giorni) dopo l'infusione di Kymriah nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, tra 1 e 9 giorni (insorgenza mediana 3 giorni) dopo l'infusione di Kymriah nei pazienti adulti con DLBCL e tra 1 e 14 giorni (insorgenza mediana 4 giorni) dopo l'infusione di Kymriah nei pazienti adulti con LF. Il tempo mediano alla risoluzione della sindrome da rilascio di citochine è stato di 8 giorni nei pazienti con LLA a cellule B, 7 giorni nei pazienti con DLBCL e 4 giorni nei pazienti con LF.

I sintomi della sindrome da rilascio di citochine possono includere febbre alta, rigidità, mialgia, artralgia, nausea, vomito, diarrea, diaforesi, eruzione cutanea, anoressia, stanchezza, cefalea, ipotensione, dispnea, tachipnea, ipossia, e tachicardia. Possono anche essere osservate disfunzioni d'organo, tra cui insufficienza cardiaca, insufficienza renale e danno epatico associato a aspartato aminotransferasi (AST) elevata, alanina aminotransferasi (ALT) elevata o bilirubina totale elevata. In alcuni casi, contestualmente alla sindrome da rilascio di citochine, possono verificarsi coagulazione intravascolare disseminata (DIC), con bassi livelli di fibrinogeno, sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), sindrome da attivazione macrofagica (MAS) e linfoistocitosi emofagocitica (HLH). I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di questi eventi, inclusa la febbre.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B i fattori di rischio per la sindrome da rilascio di citochine grave sono: elevato *burden* di malattia pre-infusione, *burden* di malattia non controllato o accelerato dopo chemioterapia linfodepletiva, infezione attiva e insorgenza precoce di febbre o sindrome da rilascio di citochine dopo infusione di Kymriah. Nei pazienti adulti con DLBCL un elevato *burden* di malattia prima dell'infusione di Kymriah è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di una sindrome da rilascio di citochine grave.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B si deve cercare di ridurre e controllare il *burden* di malattia del paziente prima della somministrazione di Kymriah.

Per tutte le indicazioni, deve essere fornito un appropriato trattamento profilattico e terapeutico per le infezioni e deve essere garantita la risoluzione completa di qualsiasi infezione esistente. Le infezioni possono verificarsi anche durante la sindrome da rilascio di citochine e possono aumentare il rischio di un evento fatale.

Gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Kymriah

La sindrome da rilascio di citochine deve essere gestita esclusivamente in base alla presentazione clinica del paziente e in accordo con l'algoritmo di gestione della sindrome da rilascio di citochine fornito in Tabella 1. Per la gestione della sindrome da rilascio di citochine moderata o grave associata a Kymriah è stata somministrata una terapia basata su farmaci anti IL-6 come tocilizumab. Una dose di tocilizumab per paziente deve essere disponibile sul posto per la somministrazione prima dell'infusione di Kymriah. Il centro clinico deve avere accesso a dosi aggiuntive di tocilizumab entro 8 ore. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza elencata nel catalogo delle carenze dell'Agenzia europea per i medicinali, il centro clinico deve avere accesso a misure alternative adeguate per il trattamento della CRS al posto di tocilizumab.

Corticosteroidi possono essere somministrati in caso di emergenze potenzialmente letali. Tisagenlecleucel continua ad espandersi e a persistere dopo la somministrazione di tocilizumab e corticosteroidi. I pazienti con disfunzione cardiaca clinicamente significativa devono essere gestiti secondo gli standard di terapia intensiva e devono essere prese in considerazione misure come l'ecocardiografia. Antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF) non sono raccomandati per la gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Kymriah.

Tabella 1 Algoritmo di gestione della sindrome da rilascio di citochine

Severità della sindrome da rilascio di citochine	Trattamento sintomatico	Tocilizumab	Corticosteroidi
Sintomi lievi che richiedono solo un trattamento sintomatico, ad esempio <ul style="list-style-type: none"> - febbre bassa - stanchezza - anoressia 	Escludere altre cause (es. infezioni) e trattare i sintomi specifici con, per esempio, antipiretici, antiemetici, analgesici, ecc. In caso di neutropenia, somministrare antibiotici secondo le linee guida locali.	Non applicabile	Non applicabile
Sintomi che richiedono un intervento moderato: <ul style="list-style-type: none"> - febbre alta - ipossia - lieve ipotensione 	Antipiretici, ossigeno, liquidi per via endovenosa e/o vasopressori a basse dosi secondo necessità. Trattare altre tossicità d'organo secondo le linee guida locali.		
Sintomi che richiedono un intervento aggressivo: <ul style="list-style-type: none"> - ipossia che richiede integrazione di ossigeno ad alto flusso o - ipotensione che richiede alte dosi di vasopressori o più vasopressori contemporaneamente 	Ossigeno ad alto flusso. Fluidi per via endovenosa e vasopressori ad alte dosi. Trattare altre tossicità d'organo secondo le linee guida locali.	In assenza di miglioramento dopo trattamento sintomatico somministrare tocilizumab per via endovenosa nell'arco di 1 ora: <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (dose massima 800 mg) per peso corporeo ≥ 30 kg - 12 mg/kg per peso corporeo < 30 kg 	In assenza di miglioramento entro 12-18 ore da tocilizumab, somministrare una dose giornaliera di 2 mg/kg di metilprednisolone (o equivalente) per via endovenosa fino a quando vasopressori e ossigeno non sono più necessari, quindi ridurre gradualmente*
Sintomi potenzialmente letali: <ul style="list-style-type: none"> - instabilità emodinamica nonostante fluidi per via endovenosa e vasopressori - peggioramento del distress respiratorio - rapido deterioramento clinico 	Ventilazione meccanica. Fluidi per via endovenosa e vasopressori ad alte dosi. Trattare altre tossicità d'organo secondo le linee guida locali.	In assenza di miglioramento, ripetere ogni 8 ore (totale massimo di 4 dosi)*	
* In assenza di miglioramento dopo tocilizumab e steroidi, considerare altre terapie anti-citochine e anti-cellule T seguendo procedure istituzionali e linee guida pubblicate.			

Strategie alternative di gestione della sindrome da rilascio di citochine possono essere implementate sulla base di appropriate linee guida istituzionali o accademiche.

Reazioni avverse neurologiche

Eventi neurologici, in particolare encefalopatia, stato confusionale o delirium, si verificano frequentemente con Kymriah e possono essere severi o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). Altre manifestazioni includono riduzione del livello di coscienza, crisi epilettiche, afasia e disturbi del linguaggio. La maggior parte degli eventi neurologici si sono verificati entro 8 settimane dopo l'infusione di Kymriah e sono stati transitori. Il tempo mediano di insorgenza dei primi eventi neurologici, che si verificano in qualsiasi momento dopo l'infusione di Kymriah, è stato di 8 giorni nella LLA a cellule B, di 6 giorni nel DLBCL e di 9 giorni nel LF. Il tempo mediano di risoluzione è stato di 7 giorni nella LLA a cellule B, di 13 giorni nel DLBCL e di 2 giorni nel LF. Gli eventi neurologici possono essere concomitanti con la sindrome da rilascio di citochine, possono manifestarsi in seguito alla risoluzione della sindrome da rilascio di citochine o in assenza della sindrome da rilascio di citochine.

I pazienti devono essere monitorati per eventi neurologici. In caso di eventi neurologici, i pazienti devono essere sottoposti a esami diagnostici e gestiti in base alla patofisiologia di base e in accordo con gli standard di cura locali.

Infezioni e neutropenia febbrile

I pazienti con infezioni attive non controllate non devono iniziare il trattamento con Kymriah fino a quando l'infezione non viene risolta. Prima dell'infusione di Kymriah, la profilassi dell'infezione deve seguire linee guida standard basate sul grado di immunosoppressione precedente.

Infezioni gravi, incluse infezioni pericolose per la vita o fatali, in alcuni casi con esordio tardivo, si sono verificate frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati in modo appropriato. Se opportuno, deve essere somministrata una profilassi antibiotica e devono essere impiegati test di controllo prima e durante il trattamento con Kymriah. Le infezioni sono note per complicare il corso e la gestione di una sindrome da rilascio di citochine concomitante. Nei pazienti con eventi avversi neurologici si deve prendere in considerazione la possibilità di infezioni opportunistiche del sistema nervoso centrale e devono essere eseguite valutazioni diagnostiche appropriate.

Neutropenia febbrile è stata osservata frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8) e può essere concomitante con la sindrome da rilascio di citochine. In caso di neutropenia febbrile, l'infezione deve essere valutata e gestita in modo appropriato con antibiotici ad ampio spettro, fluidi e altre terapie di supporto, come da indicazione medica.

Nei pazienti che raggiungono una completa remissione dopo Kymriah, i conseguenti bassi livelli di immunoglobuline possono aumentare il rischio di infezioni. Deve essere prestata attenzione ai segni e sintomi di infezione in base all'età e a linee guida standard specifiche.

Citopenie prolungate

Dopo la chemioterapia linfodepletiva e l'infusione di Kymriah i pazienti possono continuare a manifestare citopenie per diverse settimane e devono essere gestiti secondo linee guida standard. Nella maggioranza dei pazienti che presentava citopenie al giorno 28 dopo il trattamento con Kymriah queste si sono ridotte a Grado 2 o inferiore entro tre mesi dopo il trattamento nei pazienti pediatrici con LLA e nei pazienti adulti con DLBCL, e entro sei mesi nei pazienti adulti con LF. Neutropenia prolungata è stata associata ad un aumentato rischio di infezione. Fattori di crescita mieloide, in particolare il fattore di stimolazione delle colonie di macrofagi granulociti (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), hanno il potenziale di peggiorare i sintomi della sindrome da rilascio di citochine e non sono raccomandati nelle prime 3 settimane dopo l'infusione di Kymriah o fino a quando la sindrome da rilascio di citochine non si è risolta.

Tumori maligni secondari

I pazienti trattati con Kymriah possono sviluppare tumori maligni secondari o recidiva del loro cancro. Devono essere monitorati per tutta la vita per tumori maligni secondari. Nel caso di tumore maligno secondario, l'azienda deve essere contattata per ottenere istruzioni in merito alla raccolta di campioni per i test.

Ipogammaglobulinemia

Ipogammaglobulinemia e agammaglobulinemia possono verificarsi nei pazienti dopo l'infusione di Kymriah. I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati dopo il trattamento con Kymriah. Nei pazienti con bassi livelli di immunoglobuline devono essere prese misure preventive come precauzioni per le infezioni, profilassi antibiotica e trasfusione di immunoglobuline in base all'età e a linee guida standard.

Sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome, TLS*)

Occasionalmente è stata osservata TLS, che può essere severa. Per minimizzare il rischio di TLS, i pazienti con acido urico elevato e alto *burden* di malattia devono ricevere allopurinolo, o una profilassi alternativa, prima dell'infusione di Kymriah. Segni e sintomi di TLS devono essere monitorati e gli eventi gestiti secondo le linee guida standard.

Malattia concomitante

I pazienti con storia di patologia del SNC in fase attiva o inadeguata funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca sono stati esclusi dagli studi. Questi pazienti sono verosimilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e richiedono particolare attenzione.

Precedente trapianto di cellule staminali

Non è raccomandato che i pazienti ricevano Kymriah nei 4 mesi successivi al trapianto allogenico di cellule staminali (*stem cell transplant, SCT*) a causa del potenziale rischio di Kymriah di peggiorare la GVHD. La leucoferesi per la produzione di Kymriah deve essere eseguita almeno 12 settimane dopo SCT allogenico.

Test sierologico

Attualmente non vi è esperienza in merito alla produzione di Kymriah per pazienti risultati positivi al test per l'HBV, l'HCV e l'HIV.

Lo screening per HBV, HCV e HIV deve essere eseguito in accordo con le linee guida cliniche prima della raccolta delle cellule per la produzione. La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) può verificarsi in pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B e può provocare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

Precedente trattamento con terapia anti-CD19

L'esperienza con Kymriah in pazienti esposti a precedente terapia anti-CD19 è limitata. Kymriah non è raccomandato nel paziente con recidiva di leucemia CD19-negativa dopo precedente terapia anti-CD19.

Interferenze con i test sierologici

A causa di limitate e brevi estensioni geniche identiche tra il vettore lentivirale utilizzato per produrre Kymriah e l'HIV, alcuni test commerciali per l'HIV basati sull'amplificazione di acidi nucleici (*nucleic acid tests, NAT*) possono dare un risultato falso positivo.

Contenuto di sodio e potassio

Questo medicinale contiene da 24,3 a 121,5 mg di sodio per dose, equivalenti allo 1 - 6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Contenuto di destrano 40 e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene 11 mg di destrano 40 e 82,5 mg di dimetilsolfossido (DMSO) per mL. È noto che ciascuno di questi eccipienti possa causare una reazione anafilattica dopo somministrazione parenterale. Tutti i pazienti devono essere osservati attentamente durante il periodo di infusione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacocinetica o farmacodinamica con tisagenlecleucel. La somministrazione concomitante di agenti noti per inibire la funzione delle cellule T non è stata formalmente studiata. La somministrazione di steroidi a basse dosi secondo l'algoritmo di trattamento della sindrome da rilascio di citochine non influenza l'espansione e la persistenza delle cellule CAR-T. La somministrazione concomitante di agenti noti per stimolare la funzione delle cellule T non è stata studiata e gli effetti non sono noti.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi durante o dopo il trattamento con Kymriah non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Kymriah e fino al recupero immunitario dopo il trattamento con Kymriah.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Per le donne in età fertile lo stato di gravidanza deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Kymriah.

Vedere le informazioni sulla prescrizione della chemioterapia linfodepletiva per informazioni sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci per i pazienti che ricevono chemioterapia linfodepletiva.

I dati di esposizione sono insufficienti per fornire una raccomandazione sulla durata della contraccezione dopo trattamento con Kymriah.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Kymriah in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sugli animali con Kymriah per valutare se possa causare danno fetale quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se Kymriah possa essere trasferito al feto attraverso la placenta e possa causare tossicità fetale inclusa linfocitopenia delle cellule B. Kymriah non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le donne in gravidanza devono essere avvisate dei potenziali rischi per il feto. Una gravidanza dopo la terapia con Kymriah deve essere discussa con il medico curante. Le donne in gravidanza che hanno ricevuto Kymriah possono avere ipogammaglobulinemia. E' necessario valutare i livelli di immunoglobuline nei neonati di madri trattate con Kymriah.

Allattamento

Non è noto se le cellule di Kymriah siano escrete nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Le donne che allattano al seno devono essere informate del potenziale rischio per il lattante.

Dopo la somministrazione di Kymriah, l'allattamento con latte materno deve essere discusso con il medico curante.

Fertilità

Non vi sono dati relativi all'effetto di Kymriah sulla fertilità. Gli effetti di Kymriah sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kymriah compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa dei potenziali eventi neurologici, inclusi stato mentale alterato o crisi epilettiche, i pazienti che ricevono Kymriah sono a rischio di alterazione o diminuzione dello stato di coscienza o coordinazione nelle 8 settimane successive all'infusione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione di sicurezza si basa su un totale di 291 pazienti (pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, pazienti adulti con DLBCL e pazienti adulti con LF) che hanno ricevuto Kymriah in tre studi clinici registrativi multicentrici.

LLA a cellule B

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 79 pazienti infusi con Kymriah nello studio clinico registrativo multicentrico CCTL019B2202.

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state sindrome da rilascio di citochine (77%), infezioni (72%), ipogammaglobulinemia (53%), piressia (42%) e diminuzione dell'appetito (38%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio più comuni sono state diminuzione dei globuli bianchi (100%), diminuzione dell'emoglobina (100%), diminuzione dei neutrofili (100%), diminuzione dei linfociti (100%) e diminuzione delle piastrine (97%).

Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nell'89% dei pazienti. La reazione avversa non ematologica di Grado 3 e 4 più comune è stata la sindrome da rilascio di citochine (48%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio di Grado 3 e 4 più comuni sono state diminuzione dei globuli bianchi (97%), diminuzione dei linfociti (96%), diminuzione dei neutrofili (95%), diminuzione delle piastrine (77%) e diminuzione dell'emoglobina (48%).

Le reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state osservate più spesso nell'arco delle prime 8 settimane post-infusione (82% dei pazienti) piuttosto che successivamente alle prime 8 settimane post-infusione (51% dei pazienti).

DLBCL

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 115 pazienti infusi con Kymriah in uno studio multicentrico internazionale, ovvero lo studio clinico registrativo in corso CCTL019C2201.

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state sindrome da rilascio di citochine (57%), infezioni (58%), piressia (35%), diarrea (31%), nausea (29%), stanchezza (27%) e ipotensione (25%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio più comuni sono state diminuzione dei linfociti (100%), diminuzione dei globuli bianchi (99%), diminuzione dell'emoglobina (99%), diminuzione dei neutrofili (97%) e diminuzione delle piastrine (95%).

Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nell'88% dei pazienti. Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 e 4 più comuni sono state infezioni (34%) e sindrome da rilascio da citochine (23%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio di Grado 3 e 4 più comuni (>25%) sono state diminuzione della conta dei linfociti (95%), diminuzione della conta dei neutrofili (82%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (78%), diminuzione dell'emoglobina (59%) e diminuzione della conta piastrinica (56%).

Le reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state osservate più spesso nell'arco delle prime 8 settimane post-infusione (82%) piuttosto che successivamente alle prime 8 settimane post-infusione (48%).

LF

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state caratterizzate in 97 pazienti infusi con Kymriah in uno studio multicentrico internazionale, ovvero lo studio clinico registrativo in corso CCTL019E2202.

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni (>25%) sono state sindrome da rilascio di citochine (50%), infezioni (50%) e cefalea (26%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio più comuni sono state diminuzione dell'emoglobina (94%), diminuzione dei linfociti (92%), diminuzione dei globuli bianchi (91%), diminuzione dei neutrofili (89%) e diminuzione delle piastrine (89%).

Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nel 75% dei pazienti. Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 e 4 più comuni sono state infezioni (16%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio di Grado 3 e 4 più comuni (>25%) sono state diminuzione della conta dei linfociti (87%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (74%), diminuzione della conta dei neutrofili (71%), diminuzione della conta piastrinica (26%) e diminuzione dell'emoglobina (25%).

Le reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state osservate più spesso nell'arco delle prime 8 settimane post-infusione (70%) piuttosto che successivamente alle prime 8 settimane post-infusione (40%).

Elenco riepilogativo delle reazioni avverse al medicinale

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state riscontrate in 79, 115 e 97 pazienti negli studi clinici multicentrici registrati in corso (CCTL019B2202, CCTL019C2201 e CCTL019E2202). Le reazioni avverse al medicinale riscontrate in questi studi clinici (Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuno gruppo di frequenza, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse al medicinale osservate negli studi clinici

Infezioni ed infestazioni¹⁾	
Molto comune:	Infezioni - agente patogeno non specificato, infezioni virali, infezioni batteriche
Comune:	Infezioni fungine
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, emorragia ²⁾ , neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia
Comune:	Linfoistocitosi emofagocitica, leucopenia, pancitopenia, coagulopatia, linfopenia
Non comune:	Aplasia a cellule B
Disturbi del sistema immunitario	
Molto comune:	Sindrome da rilascio di citochine, ipogammaglobulinemia ³⁾
Comune:	Reazione correlata a infusione, malattia del trapianto contro l'ospite ⁴⁾
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Diminuzione dell'appetito, ipokaliemia, ipofosfatemia, ipomagnesiemia
Comune:	Ipoalbuminemia ⁵⁾ , iperglicemia, iponatriemia, iperuricemia, ipercalcemia, sindrome da lisi tumorale, iperkaliemia, iperfosfatemia, ipernatremia, ipermagnesiemia, iperferritinemia ⁶⁾ , ipocalcemia
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Ansia, delirium ⁷⁾ , disturbo del sonno ⁸⁾
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea ⁹⁾ , encefalopatia ¹⁰⁾
Comune:	Capogiro ¹¹⁾ , neuropatia periferica ¹²⁾ , tremore ¹³⁾ , disfunzione motoria ¹⁴⁾ , crisi convulsiva ¹⁵⁾ , disturbi del linguaggio ¹⁶⁾ , nevralgia ¹⁷⁾ , sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie**
Non comune:	Infarto cerebrale ischemico, atassia ¹⁸⁾
Patologie dell'occhio	
Comune:	Compromissione della visione ¹⁹⁾
Patologie cardiache	
Molto comune:	Tachicardia ²⁰⁾
Comune:	Insufficienza cardiaca ²¹⁾ , arresto cardiaco, fibrillazione atriale
Non comune:	Extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	
Molto comune:	Ipotensione ²²⁾
Comune:	Trombosi ²³⁾ , sindrome da perdita capillare, ipertensione
Non comune:	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Tosse ²⁴⁾ , dispnea ²⁵⁾ , ipossia
Comune:	Dolore orofaringeo ²⁶⁾ , edema polmonare ²⁷⁾ , congestione nasale, versamento pleurico, tachipnea, sindrome da distress respiratorio acuto
Non comune:	Infiltrazione polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, nausea, vomito, stipsi, dolore addominale ²⁸⁾
Comune:	Stomatite, distensione addominale, bocca secca, ascite
Patologie epatobiliari	
Molto comune:	Enzimi epatici aumentati ²⁹⁾
Comune:	Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea ³⁰⁾
Comune:	Prurito, eritema, iperidrosi, sudorazioni notturne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, dolore muscoloscheletrico ³¹⁾
Comune:	Mialgia

Patologie renali e urinarie	
Molto comune:	Danno renale acuto ³²⁾
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Piressia, stanchezza ³³⁾ , edema ³⁴⁾ , dolore ³⁵⁾
Comune:	Malattia simil-influenzale, astenia, sindrome da disfunzione multiorgano, brividi
Esami diagnostici	
Molto comune:	Conta dei linfociti diminuita*, conta dei globuli bianchi diminuita*, emoglobina diminuita*, conta dei neutrofili diminuita*, conta piastrinica diminuita*
Comune:	Bilirubina ematica aumentata, diminuzione di peso, fibrinogeno ematico diminuito, rapporto internazionale normalizzato aumentato, D-dimero della fibrina aumentato, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, tempo di protrombina prolungato
1)	Le infezioni e le infestazioni presentate riflettono termini di gruppo ad alto livello.
2)	Emorragia include emorragia anale, vescicola ematica, presenza di sangue nelle urine, emorragia in sede di catetere, emorragia cerebrale, emorragia della congiuntiva, contusione, cistite emorragica, emorragia di ulcera duodenale, coagulazione intravascolare disseminata, epistassi, contusione dell'occhio, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, ematochezia, emartrosi, ematemesi, ematoma, ematuria, emottisi, flusso mestruale abbondante, emorragia dell'intestino crasso, melena, emorragia della bocca, emorragia della mucosa, vescicole di sangue nel cavo orale, ematoma peritoneale, petecchie, emorragia della faringe, emorragia post-procedurale, emorragia polmonare, porpora, emorragia retinica, ematoma subdurale, ematoma traumatico, emorragia di tumore, emorragia del tratto gastrointestinale superiore e emorragia vaginale.
3)	Ipoammaglobulinemia include immunoglobuline diminuite, immunoglobulina A ematica diminuita, immunoglobulina G ematica diminuita, immunoglobulina M ematica diminuita, immunodeficienza, immunodeficienza comune variabile e ipogammaglobulinemia.
4)	Malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus host disease, GvHD) include GvHD, GvHD nel tratto gastrointestinale, GvHD nella cute
5)	Ipoalbuminemia include albumina ematica diminuita, ipoalbuminemia
6)	Iperferritinemia include iperferritinemia, ferritina sierica aumentata
7)	Delirium include agitazione, delirium, allucinazione, allucinazione visiva, irritabilità e irrequietezza.
8)	Disturbi del sonno include disturbi del sonno, insonnia e incubi.
9)	Cefalea include cefalea ed emicrania.
10)	Encefalopatia include riduzione del livello di coscienza, alterazioni dello stato mentale, automatismo, disturbo cognitivo, stato confusionale, alterazione dell'attenzione, encefalopatia, sonnolenza, letargia, compromissione della memoria, encefalopatia metabolica e pensiero anormale.
11)	Capogiro include capogiro, presincope e sincope.
12)	Neuropatia periferica include disestesia, parestesia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia periferica, iperestesia e ipoestesia.
13)	Tremore include discinesia e tremore.
14)	Disfunzione motoria include spasmi muscolari, contrazione muscolare, mioclono e miopatia.
15)	Crisi convulsive include crisi convulsive, crisi convulsive tonico cloniche generalizzate e stato epilettico.
16)	Disturbi della parola include disturbi della parola, disartria e afasia.
17)	Nevralgia include nevralgia e sciatica.
18)	Atassia include atassia e dismetria.
19)	Compromissione della visione include visione offuscata e compromissione della visione.
20)	Tachicardia include tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia.
21)	Insufficienza cardiaca include insufficienza cardiaca, disfunzione del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione del ventricolo destro.
22)	Ipotensione include ipotensione e ipotensione ortostatica.
23)	Trombosi include trombosi venosa profonda, embolia, embolia polmonare, trombosi, trombosi della vena cava e trombosi venosa.

- 24) Tosse include tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.
- 25) Dispnea include insufficienza respiratoria acuta, dispnea, dispnea da sforzo, distress respiratorio e insufficienza respiratoria.
- 26) Dolore orofaringeo include dolore orale e dolore orofaringeo.
- 27) Edema polmonare include edema polmonare acuto e edema polmonare.
- 28) Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore e fastidio addominale.
- 29) Enzimi epatici aumentati include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, enzima epatico aumentato, transaminasi aumentate.
- 30) Eruzione cutanea include dermatite, dermatite acneiforme, dermatite da contatto, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e eruzione cutanea pruriginosa.
- 31) Dolore muscoloscheletrico include mal di schiena, dolore osseo, dolore al fianco, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco.
- 32) Danno renale acuto include danno renale acuto, anuria, azotemia, creatinina ematica anormale, creatinina ematica aumentata, insufficienza renale, disfunzione tubulare renale e necrosi tubulare renale.
- 33) Stanchezza include stanchezza e malessere.
- 34) Edema include ritenzione di liquidi, sovraccarico di liquidi, edema periferico, edema generalizzato, edema localizzato, edema del viso e gonfiore periferico.
- 35) Dolore include dolore e dolore a un arto.
- * La frequenza è basata su valori di laboratorio. I pazienti sono contati solo per il grado più grave osservato post-basale.
- ** Abbreviata come ICANS. I sintomi o i segni possono essere progressivi e possono includere afasia, livello di coscienza alterato, compromissione delle capacità cognitive, debolezza motoria, crisi convulsive, e edema cerebrale.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Nello studio clinico in corso in pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA a cellule B (N=79), la sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nel 77% dei pazienti (il 48% con Grado 3 o 4). Due decessi si sono verificati entro 30 giorni dall'infusione di tisagenlecleucel, comprendenti un paziente deceduto per progressione di leucemia nel contesto di una possibile sindrome da rilascio di citochine e un paziente che ha avuto un'emorragia intracranica fatale sviluppatasi nel corso di sindrome da rilascio di citochine in risoluzione, sindrome del compartimento addominale, coagulopatia e insufficienza renale.

Nello studio clinico in corso in pazienti con DLBCL (N=115), la sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nel 57% dei pazienti (il 23% con Grado 3 o 4).

Nello studio clinico in corso in pazienti con LF (N=97), la sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nel 50% dei pazienti. Non sono stati segnalati eventi di Grado 3 o 4.

Negli studi in pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA a cellule B e pazienti adulti con DLBCL, la sindrome da rilascio di citochine è stata classificata in base ai criteri Penn come segue: Grado 1: reazioni lievi, reazioni che richiedono cure di supporto; Grado 2: reazioni moderate, reazioni che richiedono terapie per via endovenosa; Grado 3: reazioni severe, reazioni che richiedono vasopressori a basse dosi o ossigeno supplementare; Grado 4: reazioni potenzialmente letali, quelle che richiedono vasopressori ad alte dosi o intubazione; Grado 5: decesso.

Nello studio in pazienti con LF, la sindrome da rilascio di citochine è stata classificata in base ai criteri Lee come segue: Grado 1: sintomi generali lievi che richiedono trattamento sintomatico; Grado 2: sintomi che richiedono un intervento moderato come ossigeno supplementare a basso flusso o vasopressori a basse dosi; Grado 3: sintomi che richiedono un intervento aggressivo come ossigeno supplementare ad alto flusso e vasopressori ad alte dosi; Grado 4: sintomi potenzialmente letali che richiedono intubazione; Grado 5: decesso.

Per la gestione clinica della sindrome da rilascio di citochine vedere il paragrafo 4.4 e la Tabella 1.

Infezioni e neutropenia febbrile

Nei pazienti con LLA a cellule B, infezioni severe (Grado 3 e superiore), pericolose per la vita o fatali, si sono verificate nel 48% dei pazienti dopo l'infusione di Kymriah. L'incidenza complessiva (tutti i gradi) è stata del 73% (57% non specificate, 38% virali, 27% batteriche e 15% fungine) (vedere paragrafo 4.4). Il 43% dei pazienti ha avuto un'infezione di qualsiasi tipo nell'arco delle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah.

Nei pazienti con DLBCL, infezioni severe (Grado 3 e superiore), pericolose per la vita o fatali, si sono verificate nel 34% dei pazienti. L'incidenza complessiva (tutti i gradi) è stata del 58% (48% non specificate, 15% batteriche, 11% fungine e 11% virali) (vedere paragrafo 4.4). Il 37% dei pazienti ha avuto un'infezione di qualsiasi tipo nell'arco delle 8 settimane.

Nei pazienti con LF, infezioni severe (Grado 3 o 4), si sono verificate nel 16% dei pazienti. L'incidenza complessiva (tutti i gradi) è stata del 50% (36% non specificate, 17% virali, 6% batteriche e 2% fungine) (vedere paragrafo 4.4). Il 19% dei pazienti ha avuto un'infezione di qualsiasi tipo nell'arco delle 8 settimane.

Neutropenia febbrile severa (Grado 3 o 4) è stata osservata nel 34% dei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, nel 17% dei pazienti adulti con DLBCL e nel 12% dei pazienti adulti con LF. Per la gestione della neutropenia febbrile prima e dopo l'infusione di Kymriah vedere il paragrafo 4.4.

Citopenie prolungate

Le citopenie sono molto comuni sulla base di precedenti chemioterapie e terapia con Kymriah.

In tutti i pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B sono state riportate citopenie di Grado 3 e 4 qualche tempo dopo l'infusione di Kymriah. Le citopenie di Grado 3 e 4 non risolte entro il giorno 28 dopo infusione di Kymriah sulla base di risultati di laboratorio includevano riduzione della conta dei globuli bianchi (57%), dei neutrofili (54%), dei linfociti (43%), dei trombociti (42%) e riduzione dell'emoglobina (13%).

In tutti i pazienti adulti con DLBCL sono state riportate citopenie di Grado 3 e 4 qualche tempo dopo l'infusione di Kymriah. Le citopenie di Grado 3 e 4 non risolte entro il giorno 28 sulla base di risultati di laboratorio includevano riduzione della conta dei trombociti (39%), dei linfociti (29%), dei neutrofili (25%), e dei globuli bianchi (21%) e riduzione dell'emoglobina (14%).

Il 99% dei pazienti adulti con LF ha avuto citopenie di Grado 3 e 4 in qualsiasi momento dopo l'infusione di Kymriah. Le citopenie di Grado 3 e 4 non risolte entro il giorno 28 dopo l'infusione di Kymriah sulla base di risultati di laboratorio includevano una riduzione della conta dei linfociti (23%), dei trombociti (17%), dei neutrofili (16%), dei globuli bianchi (13%) e riduzione dell'emoglobina (3%).

Reazioni avverse neurologiche

La maggior parte degli eventi neurotossici si sono verificati nelle 8 settimane successive all'infusione e sono stati transitori.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, manifestazioni di encefalopatia e/o delirium si sono verificate nel 39% dei pazienti (il 13% erano di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah. Nei pazienti adulti con DLBCL, manifestazioni di encefalopatia e/o delirium si sono verificate nel 20% dei pazienti (l'11% erano di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah. Nei pazienti adulti con LF, queste si sono verificate nel 9% dei pazienti (l'1% di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah. Nei pazienti adulti con LF, tra gli eventi neurotossici, la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) si è verificata nel 4% dei pazienti (l'1% di Grado 3 o 4), tutti nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah.

Ipogammaglobulinemia

Ipogammaglobulinemia è stata riportata nel 53% dei pazienti trattati con Kymriah per LLA r/r, nel 17% dei pazienti con DLBCL r/r e nel 17% dei pazienti con LF r/r.

Le donne in gravidanza che hanno ricevuto Kymriah possono avere ipogammaglobulinemia. I livelli di immunoglobuline devono essere valutati nei neonati di madri trattate con Kymriah.

Immunogenicità

Negli studi clinici, l'immunogenicità umorale di tisagenlecleucel è stata misurata mediante la determinazione degli anticorpi anti-CAR19 murino (anti-mCAR19) nel siero pre- e post-somministrazione. La maggior parte dei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA (B2202, 91,1%), dei pazienti adulti con DLBCL (C2201, 93,9%) e dei pazienti adulti con LF (E2202, 66,0%) è risultata positiva per gli anticorpi anti-mCAR19 pre-dose.

Anticorpi anti-mCAR19 indotti dal trattamento sono stati rilevati nel 40,5% dei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA, nell'8,7% dei pazienti adulti con DLBCL e nel 28,7% dei pazienti adulti con LF. Anticorpi preesistenti e indotti dal trattamento non sono stati associati ad un impatto sulla risposta clinica né hanno avuto un impatto sull'espansione e la persistenza di tisagenlecleucel. Non c'è evidenza che la presenza di anticorpi anti-mCAR19 preesistenti e indotti dal trattamento influenzi la sicurezza o l'efficacia di Kymriah.

Risposte di immunogenicità delle cellule T non sono state osservate nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, nei pazienti adulti con DLBCL r/r e nei pazienti adulti con LF.

Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse al farmaco provengono dall'esperienza post-marketing tramite segnalazioni spontanee, casi di letteratura, programmi di accesso allargato, e studi clinici diversi dagli studi registrativi. Poiché queste reazioni sono riportate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione a tisagenlecleucel.

Frequenza non nota: Reazione anafilattica/reazione correlata all'infusione, neurotossicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non applicabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antitumorali, codice ATC: L01XX71.

Meccanismo d'azione

Tisagenlecleucel è una terapia antitumorale immunocellulare autologa che consiste nella riprogrammazione delle cellule T del paziente con un transgene codificante un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor, CAR) per identificare ed eliminare le cellule che esprimono l'antigene CD19. Il CAR è costituito da un frammento di anticorpo murino a catena singola che riconosce l'antigene CD19 ed è collegato ai domini di segnalazione intracellulare da 4-1BB (CD137) e CD3 zeta. Il componente CD3 zeta è fondamentale per iniziare l'attivazione delle cellule T e l'attività antitumorale, mentre 4-1BB accresce l'espansione e la persistenza di tisagenlecleucel. In seguito al legame con le cellule che esprimono l'antigene CD19, il CAR trasmette un segnale che promuove l'espansione delle cellule T e la persistenza di tisagenlecleucel.

Efficacia e sicurezza clinica

Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Kymriah in pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con LLA a cellule B in recidiva o refrattaria (r/r) sono state valutate in un totale di 203 pazienti in uno studio registrativo (B2202, N=79) e due studi di supporto (B2205J, N=64, e B2101J, N=60) in aperto, a braccio singolo di fase I/II. Tutti i pazienti avevano prodotti di leucoaferesi raccolti e crioconservati prima o durante l'ingresso in studio.

Lo studio registrativo B2202 (ELIANA) è uno studio multicentrico, a braccio singolo di fase II in pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B r/r. Dei 97 pazienti arruolati, 79 hanno ricevuto l'infusione di Kymriah; per 8 pazienti (8%) non è stato possibile produrre Kymriah; i motivi di interruzione prima dell'infusione di Kymriah hanno incluso decesso (n=7; 7%) o eventi avversi (n=3; 3%) in attesa della produzione di Kymriah nello studio clinico. La durata mediana del follow-up dello studio, definita come il tempo dall'infusione di Kymriah alla data di completamento o interruzione del follow-up prima della data di cut-off dei dati, è stata di 16,0 mesi (intervallo: 0,4-34,4). Il tempo mediano dall'infusione di Kymriah alla data di cut-off dei dati è stato di 24,2 mesi (intervallo: 4,5-35,1). Lo studio è ancora in corso.

Le informazioni principali al basale dei pazienti arruolati e infusi sono presentate nella Tabella 3. La maggior parte dei pazienti (69/79, 87%) ha ricevuto una terapia ponte in attesa di Kymriah. Un totale di 76 pazienti su 79 (96%) che ha ricevuto l'infusione di Kymriah ha anche ricevuto chemioterapia linfodepletiva dopo l'arruolamento e prima dell'infusione di una singola dose di Kymriah (vedere paragrafo 4.2 per il regime della chemioterapia linfodepletiva).

Tabella 3 Studio B2202: Informazioni al basale relative alla popolazione di pazienti arruolati e infusi

	Arruolati N=97 n (%)	Infusi N=79 n (%)
Età (anni)		
Media (deviazione standard)	12,0 (5,48)	12,0 (5,38)
Mediana (minimo – massimo)	11,0 (3 – 27)	11,0 (3 – 24)
Fasce d'età (anni) - n (%)		
<10 anni	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 anni e <18 anni	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 anni	17 (17,5)	14 (17,7)
Sesso - n (%)		
Maschi	54 (55,7)	45 (57,0)
Femmine	43 (44,3)	34 (43)
Stato della malattia – n (%)		
Refrattaria primaria ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Malattia recidivante ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Precedente trapianto di cellule staminali - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Refrattaria primaria: non ha mai avuto una remissione morfologica completa prima dello studio; ² Malattia recidivante: ha avuto almeno una recidiva prima dello studio		

L'efficacia è stata stabilita mediante l'*endpoint* primario corrispondente al tasso di remissione complessiva (*overall remission rate*, ORR), che include la migliore risposta complessiva come remissione completa (*complete remission*, CR) o remissione completa con recupero incompleto della conta ematica (*CR with incomplete blood count recovery*, CRi) entro i 3 mesi successivi all'infusione, come determinato dalla valutazione di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC), oltre all'*endpoint* secondario che include la durata della remissione (*duration of remission*, DOR) e la proporzione di pazienti che ha raggiunto CR o CRi con malattia minima residua (*minimal residual disease*, MRD) <0,01% misurata mediante citometria a flusso (MRD-negativa). Per i risultati di efficacia di questo studio vedere la Tabella 4. L'ORR è stato costante in tutti i sottogruppi. Otto pazienti (10,1%) che hanno raggiunto CR/CRi dopo l'infusione di Kymriah sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche mentre erano in remissione, 6 di questi pazienti (7,6%) sono stati sottoposti a trapianto entro i primi 6 mesi dopo l'infusione mentre erano in remissione. Kymriah è stato somministrato in un centro clinico qualificato per il trattamento con Kymriah in regime ospedaliero e ambulatoriale.

Tabella 4 Studio B2202: Risultati di efficacia nei pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B in recidiva o refrattaria

Endpoint primario	Pazienti arruolati N=97	Pazienti infusi N=79
Tasso di remissione complessiva (ORR)^{1,2}, n (%) 95% IC	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Endpoint secondario principale	N=97	N=79
CR o CRi con MRD negativa nel midollo osseo^{5,6}, n (%) 95% IC	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Durata della remissione (DOR)⁷	N=65	N=65
% probabilità libera da eventi a 12 mesi	66,3	66,3
% probabilità libera da eventi a 18 mesi	66,3	66,3
Mediana (mesi) (95% IC)	Non raggiunta (20,0; NS ⁹)	Non raggiunta (20,0; NS)
Altri endpoints secondari	N=97	N=79
Sopravvivenza globale (Overall survival, OS)⁸		
% probabilità di sopravvivenza a 12 mesi	69,8	76,4
% probabilità di sopravvivenza a 18 mesi	56,9	66,3
Mediana (mesi) (95% IC)	Non raggiunta (19,4; NS)	Non raggiunta (28,2; NS)
¹	Richiede il mantenimento dello stato di remissione per almeno 28 giorni senza evidenza clinica di recidiva.	
²	Valore di p esatto nominale a una coda basato su H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20%	
³	CR (remissione completa) definita come <5% dei blasti nel midollo osseo, i blasti circolanti nel sangue devono essere <1%, nessuna evidenza di malattia extramidollare, e recupero completo della conta ematica periferica (piastrine >100.000/μL e conta assoluta dei neutrofili [ANC] >1.000/μL) senza trasfusione di sangue.	
⁴	CRi (remissione completa con recupero incompleto della conta ematica) definita come <5% dei blasti nel midollo osseo, i blasti circolanti nel sangue devono essere <1%, nessuna evidenza di malattia extramidollare, e senza recupero completo della conta ematica periferica con o senza trasfusione di sangue.	
⁵	MRD (malattia minima residua) negativa definita come MRD mediante citometria a flusso <0,01%.	
⁶	Valore di p esatto nominale a una coda basato su H0: Tasso di remissione con MRD negativa ≤15% vs. Ha: >15%.	
⁷	DOR definita come il tempo dall'insorgenza di CR o CRi alla recidiva o alla morte dovuta all'indicazione sottostante, a seconda di quale si verifica prima (N=65).	
⁸	OS definita come il tempo dalla data di infusione di Kymriah alla data di morte dovuta a qualsiasi causa per i pazienti infusi e il tempo dalla data di arruolamento alla data di morte dovuta a qualsiasi causa per i pazienti arruolati.	
⁹	Non stimabile	

La qualità della vita correlata allo stato di salute (*Health related quality of life*, HRQoL) è stata valutata mediante i questionari PedsQL e EQ-5D completati da pazienti di 8 anni di età e oltre (n=61). Tra i pazienti che hanno risposto (n=51), la variazione media (SD) rispetto al basale del punteggio totale di PedsQL è stata di 13,1 (13,45) a 3 mesi, 15,4 (16,81) a 6 mesi e 25,0 (19,09) a 12 mesi, e la variazione media (SD) rispetto al basale nel punteggio di EQ-5D VAS è stata di 16,0 (16,45) a 3 mesi, 15,3 (18,33) a 6 mesi e 21,7 (17,14) a 12 mesi, indicando un miglioramento complessivo clinicamente significativo della HRQoL dopo infusione di Kymriah.

Lo studio di supporto B2205J (ENSIGN) era uno studio multicentrico, a braccio singolo di fase II in pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA a cellule B r/r. Lo studio aveva un disegno simile e ha arruolato una popolazione di pazienti comparabile allo studio registrativo B2202. La differenza principale tra i due studi era la definizione dell'endpoint primario di efficacia, ORR, che nello studio B2205J è stato misurato entro 6 mesi dopo l'infusione di Kymriah rispetto ai 3 mesi nello studio registrativo. Dei 75 pazienti arruolati, 64 hanno ricevuto l'infusione di Kymriah; per 5 pazienti (6,7%) non è stato possibile produrre Kymriah e 6 pazienti (8,0%) sono deceduti in attesa della produzione di Kymriah nello studio clinico. La durata mediana del follow-up dello studio, definita come il tempo dall'infusione di Kymriah alla data di completamento o interruzione del follow-up prima della data di cut-off dei dati nelle analisi finali, è stata di 12,2 mesi (intervallo: 0,4-49,3). Il tempo mediano dall'infusione di Kymriah alla data di cut-off dei dati è stato di 31,7 mesi (intervallo: 17,6-56,0).

Tra i pazienti infusi, l'età mediana era di 12,5 anni (intervallo: da 3 a 25), 34 (53,1%) erano di sesso femminile e 30 (46,9%) di sesso maschile, il 10,9% aveva una malattia refrattaria primaria, l'89,1% aveva una malattia recidivante e il 43,8% dei pazienti aveva avuto almeno un precedente trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Le caratteristiche al basale della malattia erano simili nei pazienti arruolati rispetto a età (età mediana 13 anni, intervallo: da 3 a 25), sesso (46,7% femmine e 53,3% maschi), refrattarietà primaria (10,7%), e precedente storia di trapianto (42,7%). La maggior parte dei pazienti infusi (57/64, 89,1%) ha ricevuto chemioterapia ponte in attesa di Kymriah. Un totale di 60 pazienti su 64 (93,8%) che ha ricevuto l'infusione di Kymriah ha anche ricevuto chemioterapia linfodepletiva dopo l'arruolamento e prima dell'infusione di una singola dose di Kymriah.

L'efficacia è stata stabilita mediante l'endpoint primario ORR, che includeva la migliore risposta complessiva come CR o CRi mantenute per almeno 28 giorni entro i 6 mesi successivi all'infusione, come determinato dalla valutazione di un IRC, oltre agli endpoint secondari che includevano DOR, percentuale dei pazienti che avevano raggiunto CR o CRi con stato di malattia MRD-negativa, e OS. Tra i pazienti infusi, ORR è stato dimostrato in 45 pazienti (70,3%; 59,4% CR e 10,9% CRi). CR/CRi con MRD negativa nel midollo osseo è stata riportata in 43 pazienti (67,2%). La DOR mediana non è stata raggiunta e la probabilità libera da eventi a 12 mesi è stata del 70,5%. La probabilità di sopravvivenza a 24 mesi è stata del 54,7% e l'OS mediana è stata stimata in 29,9 mesi (95% IC: 15,1, 42,4). I risultati di OS sono stati confermati in una analisi aggiornata di OS (cioè OS mediana di 29,9 mesi [95% IC: 15,2, NS] con una probabilità di sopravvivenza del 57,6% a 24 mesi; con un follow-up mediano per OS di 25,9 mesi), che ha incluso pazienti passati a uno studio separato di follow-up a lungo termine. Sette pazienti (10,9%) che hanno raggiunto CR/CRi dopo l'infusione di Kymriah sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche mentre erano in remissione durante lo studio, 5 di questi pazienti (7,8%) sono stati sottoposti a trapianto entro i primi 6 mesi dopo l'infusione. I risultati di efficacia riportati per i pazienti arruolati (n=75) dimostrano un'ORR del 60,0% (50,7% CR e 9,3% CRi; 57,3% con MRD negativa nel midollo osseo). La sopravvivenza globale riportata nella popolazione arruolata è in accordo con la popolazione infusa.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze di efficacia o sicurezza tra i diversi sottogruppi di età.

Pazienti con leucemia e coinvolgimento attivo del SNC

Dei quattro pazienti con leucemia e coinvolgimento attivo del SNC (cioè SNC-3) inclusi nello studio B2101J, tre hanno avuto sindrome da rilascio di citochine (Grado 2-4) e anomalie neurologiche transitorie (Grado 1-3) che si sono risolte entro 1-3 mesi dall'infusione. Un paziente è deceduto a causa della progressione della malattia e i tre pazienti rimanenti hanno raggiunto CR o CRi e sono vivi a 1,5-2 anni dopo l'infusione.

Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Kymriah in pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario (r/r) che hanno ricevuto ≥ 2 linee di chemioterapia, incluso rituximab e antracicline, o in recidiva dopo trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), sono state valutate in uno studio registrativo in aperto, a braccio singolo. Pazienti con linfoma a grandi cellule B ricco in cellule T/istiociti (THRBCL), linfoma cutaneo primario a grandi cellule B, linfoma primario del mediastino a cellule B (PMBCL), DLBCL EBV-positivo di età avanzata, sindrome di Richter e linfoma di Burkitt, non sono stati arruolati nello studio C2201.

Lo studio registrativo C2201 (JULIET) è uno studio multicentrico, a braccio singolo di fase II in pazienti adulti con DLBCL in recidiva o refrattario. Dei 167 pazienti arruolati, 115 pazienti hanno ricevuto l'infusione con Kymriah. Circa il 31% dei pazienti ha interrotto lo studio prima della somministrazione di Kymriah. Per 13 pazienti (8%) non è stato possibile produrre Kymriah. Altri motivi di interruzione prima dell'infusione di Kymriah hanno incluso decesso (n=16; 10%), decisione del medico/progressione della malattia primaria (n=16; 10%), decisione del paziente (n=2; 1%), deviazione dal protocollo (n=1; 1%) o eventi avversi (n=4; 2%) in attesa della produzione di Kymriah nello studio clinico. La durata mediana del follow-up dello studio, definita come il tempo dall'infusione di Kymriah alla data di completamento o interruzione del follow-up prima della data di cut-off dei dati, è stata di 7,7 mesi (intervallo: 0,4-50,0). Il tempo mediano dall'infusione di Kymriah alla data di cut-off dei dati è stato di 40,3 mesi (intervallo: 24,0-52,6). Lo studio è ancora in corso.

Informazioni principali al basale dei pazienti arruolati e infusi sono presentate nella Tabella 5. Tutti i pazienti avevano materiale iniziale di leucoferesi raccolto e crioconservato prima o durante l'ingresso in studio. La maggior parte dei pazienti (103/115, 90%) ha ricevuto una terapia ponte (*bridging therapy*) per la stabilizzazione della malattia. La scelta e la durata della terapia ponte (*bridging therapy*) sono state lasciate alla discrezione del medico. 107/115 pazienti (93%) hanno ricevuto la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione di Kymriah. Kymriah è stato somministrato come infusione endovenosa a dose singola ($0,6-6,0 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positivo) in un centro clinico qualificato per il trattamento con Kymriah in regime ospedaliero e ambulatoriale.

Tabella 5 Studio C2201: Informazioni al basale relative alla popolazione di pazienti arruolati e infusi

	Arruolati N=167 n (%)	Infusi N=115 n (%)
Età (anni)		
Media (deviazione standard)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediana (minimo – massimo)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Fasce d'età (anni) - n (%)		
<65 anni	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 anni	47 (28,1)	26 (22,6)
Sesso - n (%)		
Maschi	105 (62,9)	71 (61,7)
Femmine	62 (37,1)	44 (38,3)
Precedente trapianto di cellule staminali ematopoietiche (SCT) - n (%)		
No	93 (55,7)	59 (51,3)
Si	74 (44,3)	56 (48,7)
Malattia di stadio III/IV all'ingresso dello studio - n (%)		
No	36 (21,6)	27 (23,5)
Si	131 (78,4)	88 (76,5)
Numero di precedenti linee di terapia antineoplastica – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Stato della malattia – n (%)		
Refrattaria all'ultima linea di terapia	98 (58,7)	63 (54,8)
In recidiva all'ultima linea di terapia	69 (41,3)	52 (45,2)

L'efficacia di Kymriah è stata valutata mediante l'*endpoint* primario corrispondente al miglior tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), che include risposta completa (*complete response*, CR) e risposta parziale (*partial response*, PR) come determinato dalla valutazione di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) oltre agli *endpoints* secondari inclusa la durata della risposta (Tabella 6).

Tabella 6 Studio C2201: Risultati di efficacia nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica

	Pazienti arruolati N=167	Pazienti infusi N=115
Endpoint primario¹	N=147	N=99
Tasso di risposta globale (ORR) (CR+PR)², n (%) 95% IC	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Risposta al mese 3	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Risposta al mese 6	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Durata della risposta (DOR)³	N=54	N=54
Mediana (mesi) (95% IC)	Non raggiunta (10,0, NS ⁵)	Non raggiunta (10,0, NS ⁵)
% probabilità libera da recidiva a 12 mesi	63,4	63,4
% probabilità libera da recidiva a 18 mesi	63,4	63,4
% probabilità libera da recidiva a 24 mesi	60,8	60,8
% probabilità libera da recidiva a 30 mesi	60,8	60,8
Altri endpoint secondari	N=167	N=115
Sopravvivenza globale (OS)⁴		
% probabilità di sopravvivenza a 12 mesi	41,0	48,2
% probabilità di sopravvivenza a 24 mesi	33,3	40,4
% probabilità di sopravvivenza a 36 mesi	29,0	36,2
Mediana (mesi) (95% IC)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	L' <i>endpoint</i> primario è stato analizzato per tutti i pazienti per i quali Kymriah è stato prodotto presso il sito produttivo americano di Novartis.	
²	L'ORR è la proporzione di pazienti con la migliore risposta complessiva (BOR) di CR o PR sulla base dei criteri di risposta Lugano (Cheson 2014); ai pazienti non infusi è stata assegnata BOR=non nota (cioè <i>non-responders</i>).	
³	DOR definita come il tempo dal raggiungimento di CR o PR alla recidiva o alla morte dovuta a DLBCL, a seconda di quale si verifica prima.	
⁴	OS definita come il tempo dalla data di infusione di Kymriah alla data di morte dovuta a qualsiasi causa (N=115) e il tempo dalla data di arruolamento alla data di morte dovuta a qualsiasi causa per i pazienti arruolati (N=167).	
⁵	Non stimabile.	

Tra i 41 pazienti che hanno raggiunto la CR, 16 pazienti avevano avuto inizialmente una risposta complessiva di malattia di PR che nel tempo è migliorata a CR; la maggior parte dei pazienti (13/16) ha raggiunto la conversione da PR a CR entro 6 mesi dall'infusione di tisagenlecleucel. L'ORR era costante tra i sottogruppi.

Linfoma follicolare (LF)

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Kymriah in pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario (r/r) sono state valutate in uno studio di fase II, in aperto, multicentrico, a braccio singolo (E2202, N=97).

Nello studio registrativo E2202 (ELARA) sono stati inclusi pazienti che erano refrattari a o in recidiva entro 6 mesi dopo il completamento di una seconda linea o di una linea successiva di terapia sistemica (compreso un anticorpo anti-CD20 e un agente alchilante), in recidiva durante o entro 6 mesi dal completamento della terapia di mantenimento con un anticorpo anti-CD20 dopo almeno due linee di terapia, o in recidiva dopo trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Dallo studio sono stati esclusi pazienti con infezioni attive o gravi, linfoma trasformato o altri linfomi aggressivi, inclusi pazienti con LF di Grado 3B, pazienti che avevano ricevuto un precedente trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) allogenico o che avevano una malattia con coinvolgimento del SNC in fase attiva.

Dei 98 pazienti arruolati e sottoposti a leucoferesi, 97 pazienti hanno ricevuto l'infusione con Kymriah. Un paziente aveva raggiunto una risposta completa prima dell'infusione che è stata attribuita alla precedente ultima linea di terapia ed è successivamente uscito dallo studio prima dell'infusione per decisione del medico. Tutti i pazienti avevano prodotti di leucoferesi raccolti e crioconservati prima o durante l'ingresso in studio. Kymriah è stato fornito a tutti i pazienti arruolati. La durata mediana del follow-up dello studio, definita come il tempo dall'infusione di Kymriah alla data di completamento o interruzione del follow-up prima della data di cut-off dei dati, è stata di 18,6 mesi (intervallo: 1,8-29,9). Il tempo mediano dall'infusione di Kymriah alla data di cut-off dei dati è stato di 20,8 mesi (intervallo: 14,4-29,9). Lo studio è ancora in corso.

Dei 97 pazienti infusi con Kymriah, 94 pazienti avevano una malattia misurabile al basale secondo il comitato di revisione indipendente (Independent Review Committee, IRC) e sono inclusi nel gruppo per l'analisi di efficacia (*efficacy analysis set*, EAS).

Le informazioni principali al basale del gruppo di pazienti arruolati e del gruppo EAS sono presentate nella Tabella 7. Circa la metà dei pazienti (44/94; 47%) ha ricevuto una terapia ponte (*bridging therapy*) per la stabilizzazione della malattia tra la leucoferesi e la somministrazione di Kymriah e tutti i pazienti hanno ricevuto la chemioterapia linfodepletiva. Per tutti i pazienti infusi, Kymriah è stato somministrato come infusione endovenosa a dose singola in un centro clinico qualificato in regime ospedaliero e ambulatoriale (18%).

Tabella 7 Studio E2202: Informazioni al basale relative alla popolazione di pazienti arruolati e pazienti EAS

	Arruolati N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Età (anni)		
Media (deviazione standard)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediana (minimo – massimo)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Fasce d'età (anni) – n (%)		
<65 anni	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 anni	24 (24,5)	24 (25,5)
Sesso – n (%)		
Maschi	65 (66,3)	64 (68,1)
Femmine	33 (33,7)	30 (31,9)
Malattia di stadio III/IV all'ingresso dello studio – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Punteggio FLIPI alto¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Malattia bulky al basale² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Numero di precedenti linee di terapia antineoplastica – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediana (minimo – massimo)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Stato della malattia – n (%)		
Refrattaria all'ultima linea di terapia	76 (77,6)	74 (78,7)
In recidiva all'ultima linea di terapia	17 (17,3)	17 (18,1)
Doppia refrattarietà³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progressione della malattia entro 24 mesi (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Precedente trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Precedente inibitore di PI3K – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Pazienti infusi che avevano una malattia misurabile al basale secondo il comitato di revisione indipendente (IRC) e che sono inclusi nel gruppo per l'analisi di efficacia.		
¹ Il FLIPI include 5 fattori prognostici definiti; FLIPI = somma (dove il fattore prognostico = 'Si'); Basso: 0-1 criteri soddisfatti; intermedio: 2 criteri soddisfatti; alto: 3 o più criteri soddisfatti.		
² Malattia bulky definita secondo l'IRC come <i>imaging</i> che mostra qualsiasi massa tumorale linfonodale o extra linfonodale di diametro >7 cm o il coinvolgimento di almeno 3 siti linfonodali, ognuno con un diametro >3 cm.		
³ Doppia refrattarietà definita come i pazienti che non hanno risposto o hanno avuto una recidiva entro 6 mesi dalla terapia con anti-CD20 e agenti alchilanti, a qualsiasi regime.		
⁴ POD24: soggetti con refrattarietà primaria o progressione della malattia entro 24 mesi dall'inizio di un trattamento di prima linea con un anticorpo anti-CD20.		

L'efficacia è stata valutata mediante l'endpoint primario corrispondente al tasso di risposta completa (*complete response rate*, CRR), registrato dall'infusione fino alla progressione della malattia o all'inizio di una nuova terapia. Il CRR è stato determinato dell'IRC sulla base dei criteri di classificazione Lugano (Cheson 2014). Gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), la durata della risposta (*duration of response*, DOR), la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). Il tempo mediano dall'arruolamento all'infusione è stato di 46 giorni (intervallo: da 23 a 127). La prima valutazione della malattia era programmata per essere eseguita al mese 3 post-infusione.

Tabella 8 Studio E2202: Risultati di efficacia nei pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia

	Pazienti arruolati N=98	Pazienti EAS* N=94
Tasso di risposta completa (CRR)¹, secondo IRC n (%) 95% IC	67 (68,4) (58,9, 78,1)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Tasso di risposta globale (ORR)², secondo IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Durata della risposta (DOR)³, secondo IRC	N=84	N=81
Mediana (mesi) (95% IC)	NS (20,9, NS)	NS (15,6, NS)
% probabilità libera da eventi a 9 mesi (95% IC)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
IC=Intervallo di confidenza, NS=Non stimabile * Pazienti infusi che avevano una malattia misurabile al basale secondo il comitato di revisione indipendente (IRC) e che sono inclusi nel gruppo per l'analisi di efficacia. ¹ L'endpoint primario era il CRR secondo IRC sulla base dei criteri di risposta Lugano (Cheson 2014) e definito come la proporzione di pazienti con una miglior risposta complessiva (BOR) di risposta completa (CR). Il paziente non infuso è stato considerato come non-responder. ² ORR definito come la proporzione di pazienti con una BOR di CR o risposta parziale (PR). Il paziente non infuso è stato considerato come non-responder. ³ DOR definita come il tempo dal raggiungimento di CR o PR alla recidiva o alla morte dovuta a LF, a seconda di quale si verifica prima.		

Tutti i responder hanno raggiunto la prima risposta (CR o PR) alla prima valutazione di malattia eseguita a 3 mesi dall'infusione. Dei 65 pazienti che alla fine hanno raggiunto una CR, 15 pazienti (16%) avevano inizialmente una PR. La maggior parte dei pazienti è passata da una PR a una CR entro 6 mesi dall'infusione. Nessun paziente che ha ricevuto l'infusione di Kymriah è stato sottoposto a trapianto mentre era in risposta (CR o PR).

Per un paziente la probabilità di rimanere in risposta (DOR) ≥ 9 mesi era del 76% (95% IC: 64,9, 84,3), mentre per un paziente che aveva raggiunto una CR la probabilità di rimanere in risposta ≥ 9 mesi era dell'87% (95% IC: 75,6, 93,3).

Le analisi dei sottogruppi hanno dimostrato un CRR generalmente costante tra tutti i sottogruppi, compresi i seguenti sottogruppi prognostici ad alto rischio: punteggio FLIPI alto (CRR del 63%), precedente HSCT (CRR del 66%), POD24 (CRR del 59%) e doppia refrattarietà (CRR del 66%).

Popolazioni speciali

Non vi sono dati sufficienti per determinare se vi siano differenze di efficacia o sicurezza tra i diversi sottogruppi di età, sebbene nei pazienti anziani con DLBCL e LF di età superiore a 65 anni (rispettivamente 23% e 24,7% della popolazione in studio per DLBCL e LF) il beneficio clinico e l'esperienza di sicurezza sono risultati paragonabili a quelli della popolazione complessiva.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kymriah in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le seguenti condizioni:

a) trattamento del linfoma linfoblastico a cellule B, e b) trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'infusione di Kymriah nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B r/r, nei pazienti adulti con DLBCL r/r e con LF r/r, tisagenlecleucel presentava generalmente una iniziale rapida espansione seguita da un più lento declino bi-esponenziale. In tutte le indicazioni, l'elevata variabilità interindividuale è stata associata alle metriche di esposizione *in vivo* (AUC_{0-28d} e C_{max}).

Cinetica cellulare nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B

Un riassunto dei parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B è presentato nella sottostante Tabella 9. La massima espansione (C_{max}) è stata approssimativamente di 1,6 volte più elevata nei pazienti con CR/CRi (n=103) rispetto ai pazienti che non hanno risposto (*non-responding*, NR) (n=10) misurata mediante qPCR. Nei pazienti che non hanno risposto (NR) è stata osservata un'espansione ritardata e inferiore rispetto ai pazienti con CR/CRi.

Tabella 9 Parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B r/r (Studi B2202 e B2205J)

Parametro	Statistiche riassuntive	Pazienti <i>responders</i> (CR/CRi) N=105	Pazienti <i>non-responders</i> (NR) N=12
C_{max} (copie/ μ g)	Media geometrica (CV%), n	35,300 (154,0), 103	21,900 (80,7), 10
T_{max} (giorno)	Mediana [min;max], n	9,83 [5,70;27,8], 103	20,0 [12,6;62,7], 10
AUC_{0-28d} (copie/ μ g*giorno)	Media geometrica (CV%), n	309,000 (178,1), 103	232,000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (giorno)	Media geometrica (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Mediana [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Cinetica cellulare nei pazienti adulti con DLBCL

Un riassunto dei parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti con DLBCL è presentato nella sottostante Tabella 10.

Tabella 10 Parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti con DLBCL r/r

Parametro	Statistiche riassuntive	Pazienti <i>responders</i> (CR e PR) N=43	Pazienti <i>non-responders</i> (SD/PD/Non nota) N=72
C_{max} (copie/ μ g)	Media geometrica (CV%), n	5.840 (254,3), 43	5.460 (326,89), 65
T_{max} (giorno)	Mediana [min;max], n	9,00 [5,78;19,8], 35	8,84 [3,04;27,7], 65
AUC_{0-28d} (copie/ μ g*giorno)	Media geometrica (CV%), n	61.200 (177,7), 40	67.000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (giorno)	Media geometrica (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T_{last}	Mediana [min;max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Cinetica cellulare nei pazienti con LF

Un riassunto dei parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti con LF in BOR è presentato nella sottostante Tabella 11.

Nei responder il valore della media geometrica dell' AUC_{0-28d} era 2,9 volte più alto rispetto ai non responder, mentre il valore della media geometrica della C_{max} era 2,1 volte più alto nei responder rispetto ai non-responder.

Table 11 Parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti con LF r/r

Parameter	Statistiche riassuntive	Pazienti <i>responders</i> (CR e PR) N=81	Pazienti <i>non-responders</i> (SD/PD) N=12
C_{max} (copie/ μ g)	Media geometrica (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T_{max} (giorno)	Mediana [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (copie/ μ g*giorno)	Media geometrica (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (giorno)	Media geometrica (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (giorno)	Mediana [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, è stato mostrato che tisagenlecleucel è presente nel sangue e nel midollo osseo oltre i 2 anni. La ripartizione sangue-midollo osseo di tisagenlecleucel nel midollo osseo era il 47,2% di quella presente nel sangue al giorno 28, mentre ai mesi 3 e 6 era rispettivamente il 68,3% e il 69% (Studi B2202 e B2205J). Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B (Studio B2101J) tisagenlecleucel si sposta e persiste anche nel fluido cerebrospinale fino a 1 anno.

Nei pazienti adulti con DLBCL (Studio C2201), tisagenlecleucel è stato rilevato fino a 3 anni nel sangue periferico e fino a 9 mesi nel midollo osseo nei pazienti con risposta completa. La ripartizione sangue-midollo osseo nel midollo osseo era di circa il 70% di quella presente nel sangue al giorno 28 e del 50% al mese 3 in entrambi i pazienti *responders* e *non-responders*.

Nei pazienti adulti con LF (Studio E2202), tisagenlecleucel è stato rilevato fino a 18 mesi nel sangue periferico e fino a mese 3 nel midollo osseo nei pazienti con risposta completa. La ripartizione sangue-midollo osseo nel midollo osseo era di circa il 54% di quella presente nel sangue al mese 3 in entrambi i pazienti *responders* e *non responders*.

Eliminazione

Il profilo di eliminazione di Kymriah include un declino bi-esponenziale nel sangue periferico e nel midollo osseo.

Linearità/Non linearità

Non vi è apparente relazione tra dose e AUC_{0-28d} o C_{max} .

Popolazioni speciali

Anziani

I grafici di dispersione dei parametri di cinetica cellulare rispetto all'età (da 22 a 76 anni nei pazienti con DLBCL e da 29 a 73 anni nei pazienti con LF) non hanno rivelato una relazione rilevante tra i parametri di cinetica cellulare (AUC_{0-28d} e C_{max}) e l'età.

Sesso

Il sesso non è stato identificato come una caratteristica significativa che influenza l'espansione di tisagenlecleucel nei pazienti con LLA a cellule B, DLBCL e LF. Hanno ricevuto Kymriah il 43% dei pazienti di sesso femminile e il 57% dei pazienti di sesso maschile nello Studio B2202, il 38% dei pazienti di sesso femminile e il 62% dei pazienti di sesso maschile nello Studio C2201 e il 34% dei pazienti di sesso femminile e il 66% dei pazienti di sesso maschile nello Studio E2202. Inoltre, nello Studio E2202, nelle pazienti di sesso femminile le medie geometriche dei parametri di esposizione (C_{max} e AUC_{0-28d}) sono risultate essere più elevate rispettivamente del 111% e del 106% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Tuttavia, l'interpretazione dell'espansione in relazione al sesso è difficile a causa della sovrapposizione degli intervalli e dell'elevata variabilità tra soggetti.

Razza/etnia

L'evidenza dell'impatto della razza/etnia sull'espansione di Kymriah nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA, nei pazienti con DLBCL e nei pazienti con LF è limitata. Nello Studio B2202 il 73,4% dei pazienti era caucasico, il 12,7% asiatico e il 13,9% di altra etnia. Nello Studio C2201 l'85% dei pazienti era caucasico, il 9% asiatico, il 4% nero o afroamericano, e per 3 pazienti (3%) la razza non era nota. Nello Studio E2202 il 75% dei pazienti era caucasico, il 13% asiatico, l'1% nero o afroamericano, e per il 10% la razza non era nota.

Peso corporeo

Nei pazienti con LLA, DLBCL e LF, per tutte le fasce di peso (LLA: da 14,4 a 137 kg; DLBCL: da 38,4 a 186,7 kg; LF: da 44,3 a 127,7 kg), i grafici di dispersione dei parametri di cinetica cellulare valutati mediante qPCR rispetto al peso non hanno evidenziato una relazione apparante tra i parametri di cinetica cellulare e il peso.

Precedente trapianto

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, nei pazienti adulti con DLBCL o nei pazienti adulti con LF un precedente trapianto non ha avuto impatto sull'espansione/persistenza di Kymriah.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La valutazione di sicurezza non-clinica di Kymriah si è focalizzata sui problemi di sicurezza della potenziale crescita cellulare non controllata *in vitro* e *in vivo* di cellule T trasdotte così come la tossicità correlata alla dose, la biodistribuzione e la persistenza. Sulla base di questi studi tali rischi non sono stati identificati.

Carcinogenicità e mutagenicità

Saggi di genotossicità e studi di carcinogenicità nei roditori non sono appropriati per valutare il rischio di mutagenesi inserzionale per prodotti a base di cellule geneticamente modificate. Adeguate modelli animali alternativi non sono disponibili.

Studi di espansione *in vitro* con cellule T CAR-positivo (Kymriah) da donatori sani e pazienti non hanno evidenziato trasformazione e/o immortalizzazione delle cellule T. Studi *in vivo* in topi immunocompromessi non hanno mostrato segni di crescita cellulare anormale o segni di espansione cellulare clonale fino a 7 mesi, che rappresenta il più lungo e significativo periodo di osservazione per modelli immunocompromessi di topo. Un'analisi del sito di inserzione genomica del vettore lentivirale è stata eseguita su Kymriah da 14 donatori individuali (12 pazienti e 2 volontari sani). Non vi sono state evidenze di integrazione preferenziale vicino a geni preoccupanti o crescita preferenziale di cellule caratterizzate da siti di integrazione preoccupanti.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi non clinici di tossicità riproduttiva poiché non è disponibile un modello animale adeguato.

Studi su animali giovani

Non sono stati condotti studi di tossicità negli animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glucosio
Sodio cloruro
Soluzione di albumina umana
Destrano 40 per preparazioni iniettabili
Dimetilsolfossido
Sodio gluconato
Sodio acetato
Potassio cloruro
Magnesio cloruro
Sodio N-acetiltriptofanato
Sodio caprilato
Alluminio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

9 mesi

Il prodotto deve essere somministrato immediatamente dopo lo scongelamento. Dopo lo scongelamento, il prodotto deve essere conservato a temperatura ambiente (20°C-25°C) e infuso entro 30 minuti per mantenere la massima vitalità del prodotto, ad inclusione di eventuali interruzioni durante l'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare al di sotto di -120°C, ad esempio in un contenitore per conservazione criogenica in vapori di azoto liquido.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Sacche per infusione in etilene vinil acetato (EVA), con tubo in polivinilcloruro (PVC) e un interconnettore *luer spike* chiuso da un tappo *luer-lock*, contenenti la dispersione di cellule in 10-30 mL (sacche da 50 mL) o 30-50 mL (sacche da 250 mL).

Ogni sacca per infusione viene collocata in un confezionamento secondario.

Una dose di trattamento individuale comprende 1 o più sacche per infusione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ispezione e scongelamento della/e sacca/sacche per infusione

Non scongelare il prodotto fino a quando non deve per essere utilizzato.

Durante lo scongelamento la sacca per infusione deve essere collocata all'interno di una seconda sacca sterile al fine di proteggere gli accessi della sacca per infusione dalla contaminazione ed evitare fuoriuscite nell'improbabile caso in cui la sacca perda. Kymriah deve essere scongelato a 37°C utilizzando un bagno termostatico oppure un metodo di scongelamento a secco fino a quando non vi sia più ghiaccio visibile nella sacca per infusione. La sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo di scongelamento e tenuta a temperatura ambiente (20°C-25°C) fino all'infusione. Se è stata ricevuta più di una sacca per infusione per dose di trattamento, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo aver infuso il contenuto della precedente sacca.

Kymriah non deve essere manipolato. Per esempio, Kymriah non deve essere lavato (centrifugato e risospeso in una nuova soluzione) prima dell'infusione.

La/e sacca/sacche per infusione deve/devono essere esaminata/e per la presenza di eventuali rotture o crepe prima dello scongelamento. Se la sacca per infusione sembra essere stata danneggiata o presenta perdite, non deve essere usata per l'infusione e deve essere smaltita secondo le procedure locali per la gestione di rifiuti biologici (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni da prendere per il trasporto e lo smaltimento del medicinale

Kymriah deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.

Kymriah contiene cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici per il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale. Tutto il materiale che è stato in contatto con Kymriah (rifiuti solidi e liquidi) deve essere manipolato e smaltito in conformità con le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1297/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstrasse 1
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1
D-04103 Leipzig
Germania

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Stati Uniti

Novartis Pharma Stein AG
Novartis Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
Svizzera

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Francia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- ### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e qualifica dei siti

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano KYMRIAHL siano qualificati in conformità con il programma concordato di controllo della distribuzione:

- garantendo l'accesso immediato in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di KYMRIAHL. Il centro clinico deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ogni dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza elencata nel catalogo delle carenze dell'Agenzia europea per i medicinali, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà la disponibilità in loco di misure alternative adeguate per il trattamento della CRS al posto di tocilizumab.
- garantendo che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma educativo.

Programma educativo

Prima del lancio di KYMRIA in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educativi con l'Autorità Nazionale Competente.

Programma educativo per l'operatore sanitario

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che in ogni Stato membro in cui viene commercializzato KYMRIA, tutti gli operatori sanitari per i quali si prevede che prescrivano, dispensino e somministrino KYMRIA abbiano a disposizione un documento guida per:

- facilitare l'identificazione della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche
- facilitare la gestione della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche
- assicurare un adeguato monitoraggio della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche
- facilitare la fornitura di tutte le informazioni rilevanti ai pazienti
- assicurare che le reazioni avverse siano segnalate in modo adeguato e appropriato
- assicurare che siano fornite dettagliate istruzioni sulla procedura di scongelamento
- assicurarsi che, prima di trattare un paziente, tocilizumab sia disponibile presso il sito per ogni paziente, nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza elencata nel catalogo delle carenze dell'Agenzia europea per i medicinali, assicurarsi che siano disponibili in loco misure alternative adeguate per il trattamento della CRS

Programma educativo per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti:

- i rischi della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche associate a KYMRIA
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi al proprio medico curante
- la necessità di rimanere nei pressi della struttura in cui ha ricevuto KYMRIA per almeno 4 settimane dopo l'infusione di KYMRIA
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza - compresa la sicurezza a lungo termine - di Kymriah, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con LLA e DLBCL.	Rapporti di aggiornamento: Rapporti di sicurezza annuali e rapporti intermedi quinquennali Rapporto finale dei risultati dello studio: Dicembre 2038
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Kymriah nei pazienti con LLA al di sotto dei 3 anni di età, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con LLA.	Rapporti di aggiornamento: Inclusi come parte dei rapporti annuali dello studio PASS non interventistico Rapporto finale: Dicembre 2023
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di valutare ulteriormente l'efficacia di Kymriah in pazienti con DLBCL recidivante/refrattario, il richiedente deve condurre e presentare uno studio osservazionale prospettico in pazienti con DLBCL r/r basato su dati provenienti da un registro con i risultati delle misure di efficacia in linea con lo studio C2201, compresi i dettagli dei tempi di completamento della produzione (cioè il tempo dall'ultima recidiva o dalla conferma dello stato refrattario, il tempo dalla decisione al trattamento e il tempo dalla leucoferesi all'infusione).	Giugno 2022
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Kymriah nel DLBCL recidivante/refrattario, il richiedente deve presentare il rapporto finale dello studio C2201, inclusi 5 anni di follow-up.	Rapporto finale dello studio: Agosto 2023
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Kymriah nel DLBCL recidivante/refrattario, il richiedente deve presentare i risultati dello studio CCTL019H2301 - studio di fase III in aperto di Kymriah <i>versus</i> il trattamento standard in pazienti adulti con linfoma non-Hodgkin a cellule B aggressivo recidivante o refrattario.	Giugno 2022

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione
tisagenlecleucel (cellule T vitali CAR+)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19.
Contiene $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellule T vitali CAR+.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: glucosio, sodio cloruro, soluzione di albumina umana, destrano 40 per preparazioni iniettabili, dimetilsolfossido, sodio gluconato, sodio acetato, potassio cloruro, magnesio cloruro, sodio N-acetiltryptofanato, sodio caprilato, alluminio, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione
10 mL - 50 mL per sacca.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Non usare il filtro per leucodeplezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare a temperatura inferiore a -120°C; non scongelare il prodotto fino al suo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Contiene cellule geneticamente modificate.
Smaltire secondo le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Nome:
Data di nascita: {GG/MM/AAAA}
ID Aferesi/DIN:
Lotto:
Sacca x

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente o il tutore

Kymriah 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellule dispersione per infusione tisagenlecleucel (cellule T vitali CAR+)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che a lei (o al suo bambino) sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le consegnerà una scheda di allerta per il paziente. La legga con attenzione e ne segua le istruzioni.
- Mostri sempre la scheda di allerta per il paziente al medico o all'infermiere quando li vede o se va in ospedale.
- Le informazioni in questo foglio sono per lei o per il suo bambino – ma nel foglio si dirà semplicemente “lei”.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kymriah e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kymriah
3. Com'è somministrato Kymriah
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kymriah
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kymriah e a cosa serve

Cos'è Kymriah

Kymriah, noto anche come tisagenlecleucel, è prodotto da alcuni dei suoi globuli bianchi chiamati cellule T. Le cellule T sono importanti per il corretto funzionamento del suo sistema immunitario (le difese dell'organismo).

Come funziona Kymriah?

Le cellule T sono prese dal suo sangue e un nuovo gene viene inserito nelle cellule T in modo che possano attaccare le cellule tumorali nel suo corpo. Quando Kymriah viene infuso nel sangue, le cellule T modificate trovano le cellule tumorali e le distruggono.

A cosa serve Kymriah

Kymriah è utilizzato per trattare:

- **Leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA a cellule B)** – una forma di tumore che colpisce alcuni altri tipi di globuli bianchi. Il medicinale può essere utilizzato nei bambini e nei giovani adulti fino ai 25 anni di età inclusi con questo tumore.
- **Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)** – una forma di tumore che colpisce alcuni tipi di globuli bianchi, principalmente nei linfonodi. Il medicinale può essere utilizzato negli adulti (dai 18 anni in su) con questo tumore.
- **Linfoma follicolare (LF)** – una forma di tumore che colpisce alcuni tipi di globuli bianchi, chiamati linfociti, principalmente nei linfonodi. Il medicinale può essere utilizzato negli adulti (dai 18 anni in su) con questo tumore.

Se ha domande su come Kymriah funzioni o sul perché le sia stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kymriah

Non le deve essere somministrato Kymriah:

- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Kymriah è prodotto dai suoi stessi globuli bianchi e deve essere somministrato solo a lei.

Prima che le venga somministrato Kymriah deve informare il medico se:

- Ha avuto un trapianto di cellule staminali negli ultimi 4 mesi. Il medico controllerà se ha segni o sintomi della malattia del trapianto contro l'ospite. Questo accade quando le cellule trapiantate attaccano il suo corpo, causando sintomi come eruzioni cutanee, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci.
- Ha problemi ai polmoni, al cuore o alla pressione sanguigna (bassa o aumentata).
- Nota che i sintomi del suo tumore stanno peggiorando. Se ha la leucemia questa può includere febbre, sensazione di debolezza, sanguinamento gengivale, lividi. Se ha il linfoma, questo può includere febbre inspiegabile, sensazione di debolezza, sudorazioni notturne, improvvisa perdita di peso.
- Ha un'infezione. L'infezione sarà trattata prima dell'infusione di Kymriah.
- Ha avuto infezioni da virus dell'epatite B, epatite C o dell'immunodeficienza umana (HIV).
- Ha in corso una gravidanza, pensa di poter essere in gravidanza o la sta pianificando (vedere di sotto i paragrafi "Gravidanza e allattamento" e "Contracezione per donne e uomini").
- È stato vaccinato nelle 6 settimane precedenti o lo sarà nei prossimi mesi.

Se rientra in una delle situazioni summenzionate (o non ne ha certezza), si rivolga al medico prima che le sia somministrato Kymriah.

Test e controlli

Prima che le venga somministrato Kymriah il medico:

- Controllerà i polmoni, il cuore e la pressione sanguigna.
- Rileverà la presenza di segni di infezione; ogni infezione sarà trattata prima che le venga somministrato Kymriah.
- Controllerà se il linfoma o la leucemia sta peggiorando.
- Rileverà la presenza di segni della malattia del trapianto contro l'ospite che può verificarsi dopo un trapianto.
- Controllerà il livello di acido urico nel suo sangue e quante cellule tumorali sono presenti nel sangue. Questo indicherà la probabilità di sviluppare una condizione chiamata sindrome da lisi tumorale. Le possono venir somministrati medicinali per aiutare a prevenire la condizione.
- Effettuerà controlli per l'infezione da virus dell'epatite B, dell'epatite C o da HIV.

Dopo che le è stato somministrato Kymriah

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se ha una delle seguenti condizioni:

- Febbre, che può essere un sintomo di una infezione. Il medico controllerà regolarmente le conte ematiche poiché il numero delle cellule del sangue e di altri componenti del sangue può diminuire.
- Controlli la sua temperatura due volte al giorno per 3-4 settimane dopo la somministrazione di Kymriah. Se la sua temperatura è elevata, contatti immediatamente il medico.
- Stanchezza estrema, debolezza e respiro corto, che possono essere sintomi di una mancanza di globuli rossi.
- Sanguinamento o facile formazione di lividi, che possono essere sintomi di bassi livelli di cellule nel sangue note come piastrine.

Vi può essere un effetto sui risultati di alcuni tipi di test per l'HIV – per questo si rivolga al medico.

Dopo aver ricevuto Kymriah, il suo medico monitorerà regolarmente la sua conta ematica poichè può verificarsi una riduzione del numero delle cellule ematiche e di altri componenti del sangue.

Non doni sangue, organi, tessuti o cellule.

Bambini e adolescenti

- Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatriche con LLA a cellule B di età inferiore ai 3 anni.
- Kymriah non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per il trattamento del DLBCL e del LF. Questo perché Kymriah non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Kymriah

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo perché altri medicinali possono influenzare il modo in cui Kymriah funziona.

In particolare, non le devono essere somministrati certi vaccini chiamati vaccini vivi:

- nelle 6 settimane che precedono la somministrazione del breve ciclo di chemioterapia (chiamata chemioterapia linfodepletiva) per preparare il suo corpo alle cellule di Kymriah.
- durante il trattamento con Kymriah.
- dopo il trattamento mentre il sistema immunitario si sta riprendendo.

Si rivolga al medico se ha bisogno di eventuali vaccinazioni.

Prima che le venga somministrato Kymriah informi il medico o l'infermiere se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario come corticosteroidi, poichè questi medicinali possono interferire con l'effetto di Kymriah.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le sia somministrato questo medicinale. Questo perché non sono noti gli effetti di Kymriah nelle donne in gravidanza o che allattano con latte materno, e può nuocere al nascituro o al neonato/lattante.

- Se inizia una gravidanza o sospetta una gravidanza durante il trattamento con Kymriah, si rivolga al medico immediatamente.
- Verrà eseguito un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Kymriah deve essere somministrato solo se il risultato mostra che non è in corso una gravidanza.

Contracezione per donne e uomini

Se lei ha ricevuto Kymriah, discuta l'eventualità di una gravidanza con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidare, non usare macchinari, o prendere parte ad attività che richiedono attenzione. Kymriah può causare problemi come alterazione o diminuzione del suo stato di coscienza, confusione e crisi convulsive (attacchi) nelle 8 settimane successive all'infusione.

Kymriah contiene sodio, dimetilsolfossido (DMSO) e destrano 40.

Questo medicinale contiene da 24,3 a 121,5 mg di sodio per dose. Questo equivale allo 1-6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Lei deve essere osservato attentamente durante il periodo di infusione.

3. Com'è somministrato Kymriah

Kymriah sarà sempre somministrato da un medico in un centro clinico qualificato per il trattamento.

Kymriah contiene cellule di sangue umano. Pertanto il medico che manipola Kymriah dovrà adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Fornire il sangue per produrre Kymriah

Kymriah è prodotto dai stessi globuli bianchi.

- Il medico le preleverà del sangue utilizzando un catetere posto in una vena (una procedura chiamata leucoaferesi). Alcuni dei suoi globuli bianchi vengono separati dal sangue e il resto del sangue viene reinfuso nella vena. Questa procedura può richiedere da 3 a 6 ore e può dover essere ripetuta.
- I suoi globuli bianchi vengono congelati e spediti per produrre Kymriah. Di solito occorrono dalle 3 alle 4 settimane per produrre Kymriah ma il tempo può variare.
- Kymriah è un trattamento che è prodotto appositamente per lei. Vi sono situazioni in cui Kymriah non può essere prodotto con successo e somministrato a lei. In alcuni casi, si può tentare una seconda produzione di Kymriah.

Prima di somministrare Kymriah, il medico può sottoporla a un tipo di trattamento chiamato chemioterapia linfodepletiva per alcuni giorni per preparare il suo corpo.

Trattamento del tumore durante la preparazione di Kymriah

Durante il periodo in cui viene prodotto Kymriah, il suo linfoma o la leucemia possono peggiorare e il suo medico può decidere di utilizzare un trattamento aggiuntivo (noto come “terapia ponte”) per stabilizzare il tumore impedendo lo sviluppo di nuove cellule tumorali. Questo trattamento può comportare effetti collaterali e questi possono essere gravi o pericolosi per la vita. Il medico la informerà dei potenziali effetti indesiderati di questo trattamento.

Medicinali somministrati immediatamente prima del trattamento con Kymriah

Durante i 30-60 minuti prima che venga somministrato Kymriah le possono essere somministrati altri medicinali. Questo per aiutare a prevenire reazioni all'infusione e febbre. Questi altri medicinali possono includere:

- Paracetamolo
- Un antistaminico come difenidramina.

Come le viene somministrato Kymriah

- Il medico controllerà che gli identificativi individuali del paziente sulla sacca da infusione di Kymriah corrispondano ai suoi.
- Il medico le somministrerà Kymriah per infusione, che significa che le sarà somministrato come una flebo attraverso una cannula posta in una vena. Questo di solito richiede meno di 1 ora. Durante l'infusione il medico controllerà se lei ha difficoltà a respirare o capogiri (possibili sintomi di una reazione allergica).
- Il trattamento con Kymriah è previsto una sola volta.

Dopo che le è stato somministrato Kymriah

- Per almeno 4 settimane dopo la somministrazione di Kymriah consideri di rimanere nel raggio di 2 ore di viaggio dall'ospedale dove è stato trattato. Il medico le raccomanderà di tornare in ospedale ogni giorno per almeno 10 giorni e valuterà se deve rimanere ricoverato in ospedale per i primi 10 giorni dopo l'infusione. In questo modo il medico può controllare se il trattamento funziona e aiutarla se ha qualsiasi effetto indesiderato.

Se dimentica un appuntamento, chiami il medico o l'ospedale il più presto possibile per rifissarlo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati dopo l'infusione di Kymriah. Questi di solito si verificano nelle prime 8 settimane dopo l'infusione, ma possono svilupparsi anche più tardi:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- febbre alta e brividi. Questi possono essere sintomi di una grave condizione chiamata sindrome da rilascio di citochine che può essere pericolosa per la vita o fatale. Altri sintomi della sindrome da rilascio di citochine sono difficoltà respiratoria, nausea, vomito, diarrea, perdita di appetito, stanchezza, dolore muscolare, dolore articolare, gonfiore, pressione sanguigna bassa, battito cardiaco veloce, mal di testa, insufficienza cardiaca, polmonare e renale e danno al fegato. Questi sintomi si verificano quasi sempre entro i primi 14 giorni dopo l'infusione.
- problemi come alterazione del pensiero o diminuzione dello stato di coscienza, perdita di contatto con la realtà, confusione, agitazione, crisi convulsive, difficoltà a parlare e nel comprendere un discorso, difficoltà nel camminare. Questi possono essere sintomi di una condizione chiamata sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).
- sensazione di calore, febbre, brividi o tremori, mal di gola o ulcerazioni della bocca possono essere segni di un'infezione. Alcune infezioni possono essere pericolose per la vita o fatali.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Rapida rottura delle cellule tumorali con conseguente rilascio del loro contenuto nel flusso sanguigno. Ciò può interferire con il funzionamento di vari organi del corpo, in particolare reni, cuore e sistema nervoso (sindrome da lisi tumorale).

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano intensi o gravi, informi il medico immediatamente.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Pelle pallida, debolezza, mancanza di respiro a causa di un basso numero di globuli rossi o di emoglobina bassa
- Eccessivi o prolungati sanguinamenti o lividi a causa di un basso numero di piastrine
- Febbre con una conta dei globuli bianchi pericolosamente bassa
- Aumento del rischio di infezione a causa di un anormale basso numero di globuli bianchi
- Infezioni frequenti e persistenti a causa di una riduzione degli anticorpi nel sangue
- Debolezza, ritmi cardiaci anormali, a causa di un anormale basso livello di sali nel sangue tra cui fosforo, potassio, magnesio
- Alti livelli di enzimi del fegato o di creatinina nel sangue che mostrano che fegato e reni non funzionano normalmente
- Battito cardiaco veloce o irregolare
- Respiro corto, respiro affannoso, respirazione rapida, liquido nei polmoni
- Tosse
- Dolore addominale, stitichezza
- Dolore osseo e alla schiena
- Eruzione cutanea
- Caviglie, arti e viso gonfi

Comuni: *possono interessare fino a 1 persona su 10*

- Febbre, malessere, ingrossamento del fegato, colore giallo della pelle e degli occhi, conta delle cellule del sangue bassa a causa di un'attivazione immunitaria grave
- Capogiro o svenimento, rossore, eruzione cutanea, prurito, febbre, respiro corto o vomito, dolore addominale, diarrea a causa di reazioni correlate all'infusione
- Eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea incluse feci con sangue (possibili sintomi della malattia del trapianto contro l'ospite che si verifica quando le cellule trapiantate attaccano le sue cellule)
- Dolore alle articolazioni a causa di alto livello di acido urico
- Risultati anormali degli esami del sangue (alti livelli di: fosforo, potassio, calcio, magnesio e sodio, un enzima chiamato fosfatasi alcalina che serve per rilevare malattie del fegato, d-dimero della fibrina, ferritina sierica; bassi livelli di: una proteina del sangue chiamata albumina, sodio)
- Convulsioni, crisi (crisi convulsive)
- Spasmi/crampi muscolari a causa di un anormale basso livello di sali nel sangue tra cui il calcio
- Movimenti involontari o incontrollabili
- Tremiti involontari del corpo, difficoltà a scrivere, difficoltà ad esprimere i pensieri verbalmente, alterazione dell'attenzione, sonnolenza
- Formicolio o intorpidimento, difficoltà a muoversi a causa di danno ai nervi
- Riduzione della visione
- Sete
- Perdita di peso
- Dolore dei nervi
- Ansia, irritabilità
- Stato di confusione grave
- Difficoltà a dormire
- Mancanza di respiro, difficoltà a respirare quando si è sdraiati, gonfiore dei piedi o delle gambe (possibili sintomi di insufficienza cardiaca), battito cardiaco arrestato
- Gonfiore e dolore a causa di coaguli di sangue
- Gonfiore a causa della fuoriuscita di fluidi dai vasi sanguigni nel tessuto circostante
- Pressione del sangue aumentata
- Gonfiore e disagio (distensione addominale), a causa di un accumulo di liquidi nell'addome
- Bocca secca, ulcerazioni della bocca, sanguinamento in bocca, infiammazione delle gengive
- Pelle e occhi gialli a causa di livelli anormalmente elevati di bilirubina nel sangue
- Prurito
- Sudorazione eccessiva, sudorazioni notturne
- Malattia simil-influenzale
- Insufficienza multiorgano

Non comuni: *possono interessare fino a 1 persona su 100*

- Debolezza o paralisi degli arti o del volto, difficoltà nel parlare (possibili sintomi di ictus come risultato di un ridotto afflusso di sangue)
- Pelle calda o che si arrossa rapidamente
- Tosse che presenta catarro o talvolta sangue, febbre, respiro corto o difficoltà respiratoria
- Difficoltà a controllare il movimento

Non noti: *la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*

- Difficoltà a respirare o capogiri (possibili sintomi di una reazione allergica)
- Debolezza o intorpidimento delle braccia o delle gambe, peggioramento o perdita della vista, pensieri fissi e irrazionali che non sono condivisi da altri, mal di testa, memoria o pensiero alterati, comportamento insolito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kymriah

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della sacca per infusione dopo SCAD.

Conservare e trasportare a temperatura inferiore a -120°C. Non scongelare il prodotto fino a quando non deve essere utilizzato.

Non usi questo medicinale se la sacca per infusione è danneggiata o perde.

Questo medicinale contiene cellule ematiche geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici per il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kymriah

- Il principio attivo di Kymriah è chiamato tisagenlecleucel. Ogni sacca per infusione di Kymriah contiene la dispersione cellulare di tisagenlecleucel ad una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere un recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali CAR-positive). 1 o più sacche contengono un totale di $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ di cellule T vitali CAR+.
- Gli altri componenti sono glucosio, sodio cloruro, soluzione di albumina umana, destrano 40 per preparazioni iniettabili, dimetilsolfossido, sodio gluconato, sodio acetato, potassio cloruro, magnesio cloruro, sodio N-acetiltriptofanato, sodio caprilato, alluminio, e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2, "Kymriah contiene sodio, dimetilsolfossido (DMSO) e destrano 40".

Descrizione dell'aspetto di Kymriah e contenuto della confezione

Kymriah è una dispersione cellulare per infusione. Viene fornito in una sacca per infusione contenente una dispersione di cellule da torbida a chiara, da incolore a leggermente gialla. Ogni sacca contiene da 10 mL a 50 mL di dispersione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione della sacca per infusione

I tempi di scongelamento di Kymriah e di infusione devono essere coordinati. Confermare il tempo di infusione in anticipo e adeguare l'ora di inizio allo scongelamento in modo tale che Kymriah sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Una volta scongelato e a temperatura ambiente (20°C-25°C), Kymriah deve essere infuso entro 30 minuti per mantenere la massima vitalità del prodotto, ad esclusione di eventuali interruzioni durante l'infusione.

Durante lo scongelamento la sacca per infusione deve essere collocata all'interno di una seconda sacca sterile al fine di proteggere gli accessi della sacca per infusione dalla contaminazione ed evitare fuoriuscite nell'improbabile caso in cui la sacca perda. Kymriah deve essere scongelato a 37°C utilizzando un bagno termostatico oppure un metodo di scongelamento a secco fino a quando non vi sarà più ghiaccio visibile nella sacca per infusione. La sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo di scongelamento e tenuta a temperatura ambiente (20°C-25°C) fino all'infusione. Se è stata ricevuta più di una sacca per infusione per la dose di trattamento (fare riferimento al certificato del lotto per il numero di sacche che costituiscono una dose), la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo aver infuso il contenuto della precedente sacca.

Kymriah non deve essere manipolato. Per esempio, Kymriah non deve essere lavato (centrifugato e risospeso in una nuova soluzione) prima dell'infusione.

La/e sacca/sacche per infusione deve/devono essere esaminata/e per la presenza di eventuali rotture o crepe prima dello scongelamento. Se la sacca per infusione sembra essere stata danneggiata o presenta perdite, non deve essere usata per l'infusione e deve essere smaltita secondo le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici.

Somministrazione

L'infusione endovenosa di Kymriah deve essere somministrata da un operatore sanitario con esperienza con i pazienti immunosoppressi e preparato a gestire l'anafilassi. Assicurare che almeno una dose di tocilizumab per paziente e le apparecchiature di emergenza siano disponibili prima dell'infusione e durante il periodo di recupero. Gli ospedali devono avere accesso a dosi aggiuntive di tocilizumab entro 8 ore. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza elencata nel catalogo delle carenze dell'Agenzia europea per i medicinali, assicurare che siano disponibili in loco misure alternative adeguate per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine.

L'identità del paziente deve corrispondere con gli identificativi del paziente riportati sulla sacca da infusione. Kymriah è solo per uso autologo. Kymriah deve essere somministrato come infusione endovenosa utilizzando una linea di infusione endovenosa senza lattice e senza filtro per leucodeplezione, a una velocità di flusso di circa 10-20 mL/minuto per gravità. Tutto il contenuto di ogni sacca per infusione deve essere infuso. Deve essere utilizzata una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per preparare la linea di infusione prima dell'infusione e per lavare la stessa successivamente. Quando l'intero volume di Kymriah è stato infuso, la sacca per infusione deve essere lavata con 10-30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) mediante retro-caricamento per assicurare che il maggior numero possibile di cellule sia infuso nel paziente.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione di Kymriah
Kymriah contiene cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate. Per lo smaltimento devono essere seguite le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici.

Tutto il materiale che è stato in contatto con Kymriah (rifiuti solidi e liquidi) deve essere manipolato e smaltito come rifiuto potenzialmente infettivo in conformità con le linee guida locali per la gestione di rifiuti biologici.

Kymriah deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.

Kymriah è preparato da sangue autologo del paziente raccolto mediante leucoferesi. Il materiale di leucoferesi del paziente e Kymriah possono comportare un rischio di trasmissione di virus infettivi per gli operatori sanitari che manipolano il prodotto. Di conseguenza, gli operatori sanitari devono adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali) quando manipolano il materiale di leucoferesi o Kymriah per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETA'
COMMERCIALE CON VALIDITA' ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall’Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell’articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio, e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alla(e) terapia(e) attualmente esistente(i), come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).