

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kymriah $1,2 \times 10^6$ a $6,0 \times 10^8$ células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Kymriah (tisagenlecleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene linfocitos T transducidos *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que expresa un receptor quimérico para el antígeno anti-CD19 (CAR) que comprende un fragmento variable de cadena único (scFv) anti-CD19 murino vinculado a un dominio de coestimulación a una cadena de señalización intracelular de 4-1BB humano (CD137) a través de una bisagra de CD8 humano y una región transmembrana, y un dominio de señalización CD3-zeta.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión, específica del paciente de Kymriah contiene tisagenlecleucel a una concentración dependiente del lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno quimérico anti-CD19 (linfocitos T-CAR positivos viables). El medicamento se acondiciona en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión de $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 de linfocitos T-CAR positivos viables suspendidos en una solución de crioprotector.

La composición celular y el número final de células es diferente entre cada lote de cada paciente. Además de los linfocitos T, también pueden estar presentes células *natural killer* (NK).

Cada bolsa de perfusión contiene 10–30 ml o 30–50 ml de dispersión de células.

La información cuantitativa del medicamento, incluido el número de las bolsas de perfusión (ver sección 6) a administrar, se presenta en la documentación específica del lote que acompaña al medicamento para el tratamiento.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 2,43 mg de sodio por ml y 24,3 mg a 121,5 mg de sodio por dosis. Cada bolsa contiene 11 mg de dextrano 40 y 82,5 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión

Dispersión incolora ligeramente amarillenta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kymriah está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad, inclusive.
- Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.
- Linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Kymriah debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado. El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario experimentado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con el medicamento.

En caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), debe estar disponible al menos una dosis de tocilizumab y un equipo de asistencia urgente por paciente antes de la perfusión. El centro de tratamiento debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab en un plazo de 8 horas. En el caso excepcional que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, se ha de tener disponible, antes de la perfusión, otras medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.

La fabricación y liberación de Kymriah suele tardar unas 3-4 semanas.

Posología

Kymriah está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4).

El tratamiento consiste en dosis únicas para perfusión que contienen una dispersión para perfusión de linfocitos T-CAR positivos viables en uno o más bolsas de perfusión.

Dosis para pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B

La concentración de linfocitos T-CAR positivos viables depende de cada indicación y peso del paciente.

- Para paciente de 50 kg o menos: la dosis se encuentra en el intervalo de $0,2$ a $5,0 \times 10^6$ de linfocitos T CAR-positivos viables por kg de peso corporal.
- Para paciente de más de 50 kg: la dosis se encuentra en el intervalo de $0,1$ a $2,5 \times 10^8$ de linfocitos T CAR-positivos viables (no basado en el peso).

Dosis para pacientes adultos con LBDCG y con LF

- la dosis se encuentra en el intervalo de $0,6$ a 6×10^8 linfocitos T CAR-positivos viables (no basado en el peso).

Para más información sobre la dosis, consulte la documentación específica del lote que se adjunta.

Acondicionamiento pre-tratamiento (quimioterapia reductora de linfocitos)

Antes de iniciar el tratamiento de reducción de linfocitos se ha de confirmar la disponibilidad de Kymriah. Para las indicaciones de LLA de células B y de LBDCG se recomienda administrar Kymriah de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia reductora de linfocitos. Para LF, se

recomienda administrar Kymriah de 2 a 6 días después de haber completado la quimioterapia reductora de linfocitos.

Si el paciente experimenta una citopenia significativa en la semana anterior a la perfusión, p.ej número de glóbulos blancos $\leq 1\ 000$ células/ μl , podría omitirse la quimioterapia reductora de linfocitos.

Si hubiera un retraso de más de 4 semanas entre la finalización de la quimioterapia reductora de linfocitos y la perfusión, y el recuento de glóbulos blancos fuera $>1\ 000$ células/ μl , el paciente deberá recibir de nuevo la quimioterapia reductora de linfocitos para poder recibir el tratamiento con Kymriah.

LLA de células B

La quimioterapia reductora de linfocitos recomendada es:

- Fludarabina (30 mg/m² intravenoso al día durante 4 días) y ciclofosfamida (500 mg/m² intravenoso al día durante 2 días, empezando con la primera dosis de fludarabina).

Si el paciente presentó previamente una cistitis hemorrágica de grado 4 asociada a ciclofosfamida, o presentara un estado quimiorrefractario a un tratamiento que contiene ciclofosfamida administrado poco antes de la quimioterapia reductora de linfocitos, entonces debería recibir el siguiente tratamiento:

- Citarabina (500 mg/m² intravenoso al día durante 2 días) y etopósido (150 mg/m² intravenoso al día durante 3 días, empezando con la primera dosis de citarabina).

LBDCG y LF

El tratamiento recomendado para la quimioterapia reductora de linfocitos es:

- Fludarabina (25 mg/m² intravenoso al día durante 3 días) y ciclofosfamida (250 mg/m² intravenoso al día durante 3 días, empezando con la primera dosis de fludarabina).

Si el paciente presentó previamente una cistitis hemorrágica de grado 4 asociada a ciclofosfamida, o demostrara un estado quimiorrefractario a un tratamiento que contiene ciclofosfamida administrado poco antes de la quimioterapia reductora de linfocitos, entonces debería seguir el siguiente tratamiento:

- Bendamustina (90 mg/m² intravenoso al día durante 2 días).

Pre-medicación

Se recomienda administrar pre-medicación con paracetamol y difenhidramina u otro antihistamínico H1 aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de Kymriah para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión. No se deben utilizar corticoides excepto en caso de emergencia potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Valoración clínica previa a la perfusión

En algunos grupos de pacientes de riesgo se tendría que retrasar el tratamiento con Kymriah (ver sección 4.4).

Vigilancia después de la perfusión

- En la primera semana después de la perfusión, se debe vigilar a los pacientes de 2 a 3 veces, o con mayor frecuencia a criterio del médico, para detectar posibles signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas, reacciones neurológicas y otras toxicidades.
- Tras la primera semana después de la perfusión, el paciente debe ser vigilado a criterio médico.
- Los médicos deben considerar la hospitalización ante los primeros signos/síntomas del síndrome de liberación de citoquinas y/o reacciones neurológicas.
- Se ha de informar al paciente que debe permanecer en las proximidades (a no más de dos horas de viaje) de un centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

LLA de células B

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Kymriah en esta población.

LBDCG y LF

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad

Pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) o virus de la inmunodeficiencia humano (VIH)

No hay experiencia en la fabricación de Kymriah en pacientes con resultado positivo para VIH, infección activa de VHB o de VHC. Para la fabricación de Kymriah no se aceptará material de leucaféresis de estos pacientes. Antes de recoger las células para la fabricación se ha de realizar una detección de VHB, VHC y VIH, de acuerdo a las guías clínicas.

Población pediátrica

LLA de células B

Existe muy poca experiencia en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad con Kymriah. Los datos actualmente disponibles en este grupo de edad están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

LBDCG

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Kymriah en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

LF

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Kymriah en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Kymriah es solo de uso intravenoso.

Preparación para la perfusión

Kymriah está indicado para uso autólogo. Antes de la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en la(s) bolsa(s) de perfusión de Kymriah y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en la documentación específica de lote (ver sección 4.4).

Se debe coordinar el tiempo de descongelación y perfusión de Kymriah (por favor, ver sección 6.6).

Administración

Kymriah se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando tubos intravenosos sin látex, sin un filtro reductor de leucocitos, aproximadamente de 10 a 20 ml por minuto por flujo de gravedad.

Si el volumen de Kymriah a administrar es ≤ 20 ml puede utilizarse el bolo intravenoso como método alternativo de administración.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de Kymriah, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia reductora de linfocitos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del medicamento, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del medicamento.

Uso autólogo

Kymriah está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Kymriah no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y la documentación específica del lote no coincide con la identidad del paciente.

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados con el tratamiento con tisagenlecleucel, la perfusión se debe retrasar si el paciente presentara alguna de las siguientes condiciones:

- Reacciones adversas sin resolver (en particular, reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión) de quimioterapias anteriores.
- Infección no controlada activa.
- Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) activa.
- Empeoramiento clínico significativo de la carga leucémica o progresión rápida del linfoma después de la quimioterapia reductora de linfocitos.

Transmisión de agentes infecciosos

Aunque Kymriah se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Kymriah deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Kymriah no deben donar sangre, órganos, tejidos, ni células para trasplante. Esta información se proporciona en la tarjeta de información al paciente que debe entregarse después del tratamiento.

Leucemia o linfoma del sistema nervioso central (SNC) activa

Existe poca experiencia del uso de Kymriah en pacientes con leucemia del SNC activa y linfoma del SNC activo. Por lo tanto no se ha establecido el riesgo/beneficio en estas poblaciones.

Síndrome de liberación de citoquinas

Tras la perfusión de Kymriah se ha observado de forma frecuente el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que incluye muerte o reacciones que podrían ser potencialmente mortales (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos, el SLC aparece entre los días 1 y 10 (mediana de inicio de 3 días) después de la perfusión de Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de

células B, entre 1 y 9 días (mediana de inicio de 3 días) después de la perfusión de Kymriah en pacientes adultos con LBDCG y entre 1 y 14 días (mediana de inicio de 4 días) después la perfusión de Kymriah en pacientes adultos con LF. En algunos casos la aparición del SLC se produjo después de ese período. La mediana de tiempo de resolución del síndrome de liberación de citoquinas fue de 8 días en pacientes con LLA de células B, 7 días en pacientes con LBDCG y 4 días en pacientes con LF.

Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para detectar signos o síntomas de SLC y tanto los pacientes como los cuidadores deben ser informados sobre la posible aparición tardía de signos o síntomas y recibir instrucciones correspondientes. Los síntomas del SLC podrían ser fiebre alta, escalofríos, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, diaforesis, erupción, anorexia, fatiga, dolor de cabeza, hipotensión, disnea, taquipnea, hipoxia y taquicardia. Pueden observarse también alteraciones orgánicas como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y daño hepático acompañado de elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST), de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina total. En algunos casos podrían aparecer en el contexto del SLC, coagulación intravascular diseminada (CID), con bajos niveles de fibrinógeno, síndrome de fuga capilar, síndrome de activación macrofágica (SAM) y linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).

Los factores de riesgo del SLC grave en pacientes pediátricos y jóvenes adultos con LLA de células B son: una alta carga tumoral previa a la perfusión, carga tumoral no controlada o acelerada después de la quimioterapia reductora de linfocitos, infección activa e inicio precoz de la fiebre o del SLC después de la perfusión de Kymriah. La alta carga tumoral previa a la perfusión de Kymriah fue identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome de liberación de citoquinas en pacientes adultos con LBDCG.

Antes de la administración de Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B, debe hacerse un esfuerzo por controlar la carga tumoral del paciente.

En todas las indicaciones, se ha de administrar un tratamiento profiláctico y terapéutico para las infecciones y se ha de garantizar la resolución completa de las infecciones existentes. Las infecciones también pueden ocurrir durante el síndrome de liberación de citoquinas y podrían incrementar el riesgo de muerte.

Manejo del síndrome de liberación de citoquinas asociado a Kymriah

Para reducir el riesgo o manejar las complicaciones del SLC (ver arriba), los pacientes tratados con Kymriah pueden recibir un tratamiento basado en anti-interleucina-6 (por ejemplo, tocilizumab) con o sin corticoterapia. Las estrategias de manejo del SLC pueden implementarse basándose en las guías de tratamiento más recientes y relevantes, incluidas las guías institucionales/académicas locales adecuadas.

En el centro debe haber disponibilidad de una dosis de tocilizumab por paciente para su uso antes de la perfusión de Kymriah. El centro debe tener accesibilidad a dosis adicionales de tocilizumab en 8 horas. En el caso excepcional que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro de tratamiento deberá tener acceso a medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.

Tisagenlecleucel continúa expandiéndose y persiste después de la administración de tocilizumab y corticoides. Los pacientes con disfunción cardíaca significativa deben ser tratados según los procedimientos de cuidados intensivos y debe considerarse tomar medidas como la ecocardiografía. No están recomendados los antagonistas de factor de necrosis tumoral (antiTNF) en el manejo del SLC asociado a Kymriah.

Reacciones adversas neurológicas

Los efectos neurológicos (también conocido como síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras [ICANS, por sus siglas en inglés]), en particular la encefalopatía, el síndrome

confusional o los delirios, aparecen frecuentemente con Kymriah y pueden ser graves o potencialmente mortales (ver sección 4.8). Otras manifestaciones incluyen nivel de consciencia disminuido, convulsiones, afasia y alteraciones del habla. La mayoría de los eventos neurológicos sucedieron en las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah y fueron transitorios. En algunos casos la aparición de eventos neurológicos ocurrió después de ese período. La mediana de tiempo de aparición de los primeros eventos neurológicos, que sucedió en cualquier momento después de la perfusión de Kymriah, fue de 9 días en LLA de células B, de 6 días en LBDCG y de 9 días en LF. La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 7 días en LLA de células B, de 13 días en LBDCG y de 2 días en LF. Los eventos neurológicos pueden aparecer de forma concomitante con el síndrome de liberación de citoquinas, tras la resolución del síndrome de liberación de citoquinas o en ausencia de síndrome de liberación de citoquinas.

Se deben controlar los efectos neurológicos en los pacientes y los pacientes y cuidadores deben ser informados sobre la posible aparición tardía de efectos y recibir instrucciones en consecuencia. Para reducir el riesgo o manejar las toxicidades neurológicas (incluyendo ICANS) (ver arriba), los pacientes tratados con Kymriah pueden recibir un tratamiento de apoyo basado en las guías más recientes y relevantes, incluidas las guías institucionales/académicas locales adecuadas.

Infecciones y neutropenia febril

Los pacientes, con una infección activa, incontrolada, no deben iniciar el tratamiento con Kymriah hasta que no se haya resuelto la infección. Antes de la perfusión de Kymriah, se debe seguir un tratamiento profiláctico de infecciones de acuerdo a las pautas estándar según el grado de inmunosupresión precedente.

Tras la perfusión de Kymriah ha habido pacientes con infecciones graves frecuentes, en algunos casos con un inicio tardío, incluso han llegado a ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). Se deben controlar los signos y síntomas de infección en los pacientes y tratarlos adecuadamente. Según corresponda, se debe administrar antibióticos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de vigilancia antes y durante el tratamiento con Kymriah. Se sabe que las infecciones pueden complicar el curso y el manejo de un síndrome de liberación de citoquinas concomitante. En pacientes con reacciones adversas neurológicas debe considerarse la posibilidad de que aparezcan infecciones oportunistas del sistema nervioso central y debe hacerse una evaluación diagnóstica apropiada.

Se ha observado neutropenia febril frecuente en los pacientes después de la perfusión de Kymriah (ver sección 4.8) y puede ser concomitante con el síndrome de liberación de citoquinas. En el caso de neutropenia febril, la infección se debe valorar y manejar de forma adecuada con antibióticos de amplio espectro, hidratación y otros cuidados de soporte, según esté indicado médicamente.

En pacientes que alcancen la remisión completa después de Kymriah, los niveles bajos de inmunoglobulina resultantes pueden aumentar el riesgo de infección. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de infección según la edad y las pautas estándar específicas.

Citopenias prolongadas

Los pacientes pueden continuar mostrando citopenias a lo largo de varias semanas después de la quimioterapia reductora de linfocitos y la perfusión de Kymriah que deben manejarse de acuerdo a las pautas estándar. La mayoría de los pacientes que presentaron citopenias el día 28 después del tratamiento con Kymriah se resolvieron por debajo de grado 2 en los tres meses posteriores al tratamiento en pacientes pediátricos con LLA y pacientes con LBDCG, y en seis meses, en pacientes con LF. Una neutropenia prolongada se ha asociado a un incremento de riesgo de infección. Durante las primeras 3 semanas desde la perfusión de Kymriah o hasta que se haya resuelto el síndrome de liberación de citoquinas no se recomienda utilizar los factores de crecimiento mielóide, en particular, el factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas, que tiene el potencial de empeorar los síntomas del síndrome de liberación de citoquinas.

Neoplasias malignas secundarias incluyendo las que tienen origen en las células T

Los pacientes tratados con Kymriah pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias o recurrencia de su cáncer. Se han notificado neoplasias malignas de células T tras el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas con terapia de células T con CAR dirigida a BCMA o CD19, incluyendo Kymriah. Se han notificado neoplasias malignas de células T, incluyendo neoplasias CAR-positivas, en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración de una terapia de células T dirigida a CD19 o BCMA. Se han producido desenlaces mortales. Estos pacientes deben ser monitorizados durante toda la vida para detectar neoplasias malignas secundarias. En el caso de que apareciera una segunda neoplasia, se debería contactar con la compañía para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras de pacientes para análisis.

Hipogammaglobulinemia

Después de la perfusión de Kymriah pueden aparecer hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia. Se han de controlar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con Kymriah. En pacientes con bajos niveles de inmunoglobulina, se deben tomar medidas preventivas para evitar infecciones utilizando antibióticos profilácticos y sustitución de inmunoglobulinas según edad y pautas estándar.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Ocasionalmente se ha observado SLT, que podría ser grave. Para minimizar el SLT, los pacientes con niveles elevados de ácido úrico o con una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol, o un tratamiento profiláctico alternativo, antes de la perfusión de Kymriah. Se deben controlar los signos y síntomas del SLT y manejar sus efectos de acuerdo a las pautas estándar.

Enfermedades concomitantes

Los pacientes con antecedentes de alteraciones del SNC o una inadecuada función renal, hepática, pulmonar o cardíaca se excluyeron de los estudios. Estos pacientes son probablemente más vulnerables a las consecuencias de reacciones adversas que se describen a continuación y requieren una atención especial.

Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos

No se recomienda que los pacientes reciban Kymriah en los 4 meses siguientes a haber recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos por el posible riesgo de que Kymriah empeore la EICR. Para la fabricación de Kymriah se debe realizar la leucaféresis al menos 12 semanas después del trasplante alogénico.

Pruebas serológicas

Actualmente no existe experiencia en fabricar Kymriah para pacientes con VHB, ni con VHC ni con el VIH.

Antes de la recogida de células para la fabricación se debe realizar una detección del VHB, VHC y VIH según las guías clínicas.

Reactivación viral

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede ocurrir en pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B y podría resultar en una hepatitis fulminante, en fallo hepático y en muerte.

Se ha notificado la reactivación del virus John Cunningham (JC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con Kymriah que también han recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Se han notificado casos con desenlace mortal.

Enfermedad por LLA de células B negativa para CD19

Kymriah no se recomienda si el paciente con LLA de células B tiene una enfermedad negativa para CD19 o un estado de CD19 no confirmado.

Tratamiento previo con tratamiento anti-CD19

Hay muy poca experiencia de administración de Kymriah en pacientes expuestos previamente a un tratamiento dirigido anti CD19. Si bien se ha observado actividad de tisagenlecleucel, actualmente no hay suficientes datos como para realizar una evaluación adecuada del perfil beneficio-riesgo en estos pacientes. No se recomienda Kymriah en pacientes con leucemia CD19 negativa que hayan recaído después de un tratamiento previo anti CD19.

Interferencia con las pruebas virológicas

Algunas pruebas comerciales de ácido nucleico del VIH podrían dar falsos positivos debido a que entre el VIH y el vector lentiviral utilizado para Kymriah existen algunos pequeños fragmentos de información genética idéntica.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, han sido notificadas y pueden deberse al dimetilsulfóxido (DMSO) y dextrano 40 presente en Kymriah. Todos los pacientes se deben vigilar durante el período de perfusión.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan pacientes en un registro para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Kymriah.

Contenido en sodio y potasio

Este medicamento contiene de 24,3 mg a 121,5 mg de sodio por dosis equivalente a entre el 1 % y 6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos de interacción con tisagenlecleucel en población pediátrica o adulta. No se ha estudiado formalmente la administración conjunta con medicamentos que inhiben la función de los linfocitos T. La administración de esteroides a dosis bajas, según el algoritmo para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas, no afecta ni a la expansión ni a la persistencia de los linfocitos T-CAR. No se ha estudiado la administración conjunta de medicamentos que se sepa que estimulan la función de los linfocitos T y se desconocen sus efectos.

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas durante o después del tratamiento con Kymriah. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de

linfocitos, durante el tratamiento con Kymriah y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

En mujeres en edad fértil se debe comprobar si hay embarazo antes de empezar el tratamiento con Kymriah.

Consulte también la ficha técnica de la quimioterapia reductora de linfocitos para saber si es necesario que los pacientes que reciban una quimioterapia reductora de linfocitos, deben utilizar un anticonceptivo eficaz.

No hay datos suficientes para determinar la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Kymriah.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de tisagenlecleucel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con tisagenlecleucel para determinar si puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Se desconoce si tisagenlecleucel tiene la capacidad de transferirse al feto por vía placentaria y causar toxicidad fetal, incluyendo linfopenia de células B. No se recomienda utilizar Kymriah durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas o en edad fértil de los posibles riesgos para el feto. Debe discutirse con el médico que le ha tratado la posibilidad de un embarazo después del tratamiento con Kymriah. Las mujeres embarazadas que hayan recibido Kymriah podrían presentar hipogammaglobulinemia. En los recién nacidos de madres tratadas con Kymriah está indicado la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas.

Lactancia

Se desconoce si las células de tisagenlecleucel se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe advertir a las mujeres que están dando pecho del posible riesgo para el lactante.

Tras la administración de Kymriah, debe discutir con el médico que le ha tratado el tema de la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Kymriah en la fertilidad. Los efectos de Kymriah en la fertilidad de los hombres y mujeres no se ha evaluado en los estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kymriah sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a los posibles efectos neurológicos, incluido alteración del estado mental o convulsiones, los pacientes que reciban Kymriah tienen riesgo de alteración o disminución de la conciencia o de la coordinación y deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria pesada durante las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad se hizo sobre 424 pacientes (pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B, con LBDCG y con LF) que recibieron Kymriah en los tres estudios clínicos pivotaes multicéntricos.

LLA de células B

Las reacciones adversas descritas en esta sección provienen de 212 pacientes perfundidos con Kymriah en el estudio clínico pivotal CCTL019B2202 y de los estudios de soporte CCTL019B2205J y CCTL019B2001X.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron síndrome de liberación de citoquinas (75 %), infecciones (70 %), hipogammaglobulinemia (49 %), pirexia (43 %) y disminución del apetito (28 %).

Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes fueron disminución de glóbulos blancos (100 %), de hemoglobina (99 %), de neutrófilos (98 %), de linfocitos (98 %) y de plaquetas (95 %).

Las reacciones de grados 3 y 4 fueron notificadas en el 86 % de los pacientes. La reacción adversa no hematológica de grados 3 y 4 más frecuente fue el síndrome de liberación de citoquinas (37 %).

Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes de grados 3 y 4 fueron la disminución de glóbulos blancos (97 %), de linfocitos (94 %), de neutrófilos (96 %), de plaquetas (70 %) y de hemoglobina (46 %).

En las primeras 8 semanas después de la perfusión (78 % de los pacientes) se observaron de forma más frecuente reacciones adversas de grados 3 y 4 en comparación con las reacciones adversas observadas después de las 8 semanas (49 % de los pacientes).

LBDCG

Las reacciones adversas descritas en esta sección provienen de 115 pacientes perfundidos con Kymriah en un estudio internacional global multicéntrico, es decir, el estudio clínico pivotal en marcha CCTL019C2201.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron síndrome de liberación de citoquinas (57 %), infecciones (58 %), pirexia (35 %), diarrea (31 %), náuseas (29 %), fatiga (27 %) e hipotensión (25 %).

Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes fueron disminución de linfocitos (100 %), de glóbulos blancos (99 %), de hemoglobina (99 %), de neutrófilos (97 %) y de plaquetas (95 %).

Las reacciones de grados 3 y 4 fueron notificadas en el 88 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grados 3 y 4 más frecuentes fueron infecciones (34 %) y síndrome de liberación de citoquinas (23 %).

Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes (>25 %) de grados 3 y 4 fueron la disminución del recuento de linfocitos (95 %), de neutrófilos (82 %), de glóbulos blancos (78 %), de hemoglobina (59 %) y de plaquetas (56 %).

En las primeras 8 semanas después de la perfusión se observaron de forma más frecuente reacciones adversas de grados 3 y 4 (82 %) en comparación con las reacciones adversas observadas después de las 8 semanas (48 %).

LF

Las reacciones adversas descritas en esta sección provienen de 97 pacientes perfundidos con Kymriah en un estudio internacional global multicéntrico, es decir, el estudio clínico pivotal, CCTL019E2202, aún en marcha.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (>25 %) fueron síndrome de liberación de citoquinas (50 %), infecciones (50 %), y dolor de cabeza (26 %).

Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes fueron disminución de hemoglobina (94 %), de linfocitos (92 %), de glóbulos blancos (91 %), de neutrófilos (89 %) y de plaquetas (89 %).

Las reacciones de grados 3 y 4 fueron notificadas en el 75 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grados 3 y 4 más frecuentes fueron infecciones (16 %).

Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes (>25 %) de grados 3 y 4 fueron la disminución del recuento de linfocitos (87 %), de glóbulos blancos (74 %), de neutrófilos (71 %), de plaquetas (26 %) y de hemoglobina (25 %).

En las primeras 8 semanas después de la perfusión se observaron de forma más frecuente reacciones adversas de grados 3 y 4 (70 %) en comparación con las reacciones adversas observadas después de las 8 semanas (40 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en 79, 115 y 97 pacientes de los estudios clínicos fundamentales multicéntricos en curso (CCTL019B2202, CCTL019C2201 y CCTL019E2202), así como 64 y 69 pacientes en los estudios de apoyo (CCTL019B2205J y CCTL019B2001X), y a partir de los informes posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas a los medicamentos (Tabla 1) se enumeran por clase de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas a los medicamentos

Infecciones e infestaciones¹⁾	
Muy frecuente:	Infecciones – patógenos inespecíficos, infecciones virales, infecciones bacterianas
Frecuente:	Infecciones fúngicas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Rara	Neoplasias malignas secundarias de origen celular T
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente:	Anemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia
Frecuente:	Leucopenia, pancitopenia, coagulopatía, linfopenia
Poco frecuente:	Aplasia de células-B
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy frecuente:	Síndrome de liberación de citoquinas, hipogammaglobulinemia ²⁾
Frecuente:	Reacciones relacionadas con la perfusión, enfermedad del injerto contra el receptor ³⁾ , linfocitosis hemofagocítica
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Disminución del apetito, hipopotasemia, hipofosfatemia
Frecuente:	Hipomagnesemia, hipoalbuminemia ⁴⁾ , hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia ⁵⁾ , hipercalcemia, síndrome lisis tumoral, hiperpotasemia, hiperfosfatemia ⁶⁾ , hipernatremia, hiperferritinemia ⁷⁾ , hipocalcemia
Poco frecuente:	Hipermagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Ansiedad, delirios ⁸⁾ , trastornos del sueño ⁹⁾
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea ¹⁰⁾ , encefalopatía ¹¹⁾
Frecuente:	Mareos ¹²⁾ , neuropatía periférica ¹³⁾ , temblor ¹⁴⁾ , alteración motora ¹⁵⁾ , convulsiones ¹⁶⁾ , síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras**, alteraciones del habla ¹⁷⁾ , neuralgia ¹⁸⁾
Poco frecuente:	Infarto cerebral isquémico, ataxia ¹⁹⁾
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad
Trastornos oculares	
Frecuente:	Alteraciones de la vista ²⁰⁾
Trastornos cardíacos	
Muy frecuente:	Taquicardia ²¹⁾
Frecuente:	Insuficiencia cardíaca ²²⁾ , fallo cardíaco, fibrilación auricular
Poco frecuente:	Extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	
Muy frecuente:	Hemorragia ²³⁾ , hipotensión ²⁴⁾ , hipertensión
Frecuente:	Trombosis ²⁵⁾ , síndrome de fuga capilar
Poco frecuente:	Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente:	Tos ²⁶⁾ , disnea ²⁷⁾ , hipoxia
Frecuente:	Dolor orofaríngeo ²⁸⁾ , edema pulmonar ²⁹⁾ , congestión nasal, derrame pleural, taquipnea
Poco frecuente:	Síndrome de distrés respiratorio aguda, infiltrado pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, náusea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal ³⁰⁾
Frecuente:	Estomatitis, distensión abdominal, sequedad de boca, ascitis
Trastornos hepato biliares	
Frecuente:	Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente:	Erupción ³¹⁾
Frecuente:	Pruritos, eritema, hiperhidrosis, sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Artralgia, dolor muscular ³²⁾
Frecuente:	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuente	Daño renal agudo ³³⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Pirexia, fatiga ³⁴⁾ , edema ³⁵⁾ , dolor ³⁶⁾
Frecuente:	Síntomas gripales, astenia, síndrome de fallo multiorgánico, escalofríos

Exploraciones complementarias	
Muy frecuente:	Disminución de linfocitos*, disminución de glóbulos blancos*, disminución de hemoglobina*, disminución de neutrófilos*, disminución de plaquetas*, aumento de las enzimas hepáticas ³⁷⁾
Frecuente:	Aumento de bilirrubina sanguínea, disminución de peso, disminución del fibrinógeno sanguíneo, aumento del cociente internacional normalizado, aumento del dímero-d de fibrina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada
1)	Las infecciones e infestaciones presentadas se indican bajo una denominación genérica.
2)	Hipogammaglobulinemia incluye disminución de la inmunoglobulina A sanguínea, de la inmunoglobulina G sanguínea, de la inmunoglobulina M sanguínea, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia, inmunodeficiencia común variable y disminución de las inmunoglobulinas.
3)	Enfermedad del injerto contra receptor (EICR) que incluye EICR, EICR en el tracto gastrointestinal, EICR en piel.
4)	Hipoalbuminemia que incluye disminución de la albúmina en sangre, hipoalbuminemia.
5)	Hiperuricemia que incluye aumentos del ácido úrico en sangre, hiperuricemia.
6)	Hiperfosfatemia que incluye aumento de fósforo en sangre, hiperfosfatemia.
7)	Hiperferritinemia que incluye hiperferritinemia, aumento de la ferritina sérica.
8)	Los delirios incluyen agitación, delirios, alucinaciones, alucinaciones visuales, irritabilidad e inquietud.
9)	Las alteraciones del sueño incluyen insomnio, pesadillas y alteraciones del sueño.
10)	La cefalea incluye dolor de cabeza y migraña.
11)	La encefalopatía incluye automatismo, trastornos cognitivos, síndrome confusional, bajo nivel de conciencia, trastornos de atención, encefalopatía, letargo, daños en la memoria, cambios del estado mental, encefalopatía metabólica, somnolencia y pensamientos anormales. La encefalopatía es una característica dominante del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés), entre otros síntomas.
12)	Los mareos incluyen mareos, pre-síncope y síncope.
13)	La neuropatía periférica incluye disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, y neuropatía sensorial periférica.
14)	El temblor incluye disquinesias y temblores.
15)	Las disfunciones motoras incluyen espasmos musculares, contracciones musculares, mioclono y miopatía.
16)	Las convulsiones incluyen convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones y estados epilépticos.
17)	Las alteraciones del habla incluyen afasia, disartria y alteraciones del habla.
18)	Las neuralgias incluyen neuralgias y ciática.
19)	La ataxia incluye ataxia y dismetría.
20)	La alteración de la vista incluye visión borrosa y alteraciones de la vista.
21)	Las taquicardias incluyen taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.
22)	La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción del ventrículo izquierdo y disfunción del ventrículo derecho.
23)	Las hemorragias incluyen hemorragias anales, ampollas de sangre, sangre presente en orina, hemorragias en el lugar del catéter, hemorragias cerebrales, hemorragias conjuntivales, contusión, cistitis hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, hemorragias de úlceras duodenales, equimosis, epistaxis, contusión en el ojo, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hemartrosis, hematemesis, hematoquecia, hematoma, hematuria, hemoptisis, fuerte sangrado menstrual, hematoma en el lugar de la inyección, sangrado intermenstrual, hemorragia del intestino grueso, hemorragias en el labio, melenas, hemorragia bucal, hemorragia en las mucosas, ampollas de sangre en la boca, hematoma periorbital, hematoma peritoneal, petequias, hemorragia de la faringe, hemorragia post-procedimiento, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, hemorragia retiniana, hemorragia en el sitio del estoma, hematoma subcutáneo, hematoma subdural, hemorragia subdural, hemorragia del alvéolo dental, hemorragia traqueal, hematoma traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.

24)	La hipotensión incluye hipotensión e hipotensión ortostática.
25)	La trombosis incluye trombosis venosa profunda, embolismo, embolismo pulmonar, trombosis, trombosis de vena cava y trombosis venosa.
26)	La tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías altas.
27)	La disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, dificultad respiratoria e insuficiencia respiratoria.
28)	El dolor orofaríngeo incluye dolor en la boca y dolor orofaríngeo.
29)	El edema pulmonar incluye edema pulmonar agudo y edema pulmonar.
30)	El dolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
31)	La erupción incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción, erupción maculo-papular, erupción papular y erupción con prurito.
32)	El dolor muscular incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de costado, dolor pectoral, dolor muscular, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco.
33)	El daño renal agudo incluyen lesiones agudas en el riñón, anuria, azotemia, alteraciones de la creatinina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la urea sanguínea, insuficiencia renal, disfunción tubular renal y necrosis tubular renal.
34)	La fatiga incluye fatiga y malestar.
35)	El edema incluye edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema periférico, edema periorbital e hinchazón periférica.
36)	El dolor incluye dolor y dolor en las extremidades.
37)	El aumento de las enzimas hepáticas incluye el aumento de la alanina aminotransferasa, de la aspartato aminotransferasa, de la fosfatasa alcalina en sangre, enzimas hepáticas, transaminasas.
*	La frecuencia se basa en los valores de laboratorio. Los pacientes se contabilizaban solo para el peor grado observado después del inicio.
**	Abreviado como ICANS (sus siglas en inglés). Los síntomas o signos pueden ser progresivos y pueden incluir afasia, alteración del nivel de conciencia, deterioro de las habilidades cognitivas, debilidad motora, convulsiones y lesión por edema cerebral.

Descripción de algunas reacciones adversas graves

Síndrome de liberación de citoquinas

En los estudios clínicos en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA en células B (N=212), las reacciones del síndrome de liberación de citoquinas se notificaron en el 75 % de los pacientes (37 % de grados 3 o 4; 0,5 % [1 paciente] con un desenlace fatal).

En los estudios clínicos en marcha con LBDCG (N=115), se notificaron reacciones del síndrome de liberación de citoquinas en el 57 % de los pacientes, (23 % de grados 3 o 4).

En los estudios clínicos en marcha con LF (N=97), se notificaron reacciones del síndrome de liberación de citoquinas en el 50 % de los pacientes. No se notificaron eventos de grados 3 o 4.

El síndrome de liberación de citoquinas se clasificó por el criterio de Penn en los estudios de LLA en células B y LBDCG, en pacientes pediátricos y jóvenes adultos, de la siguiente manera: grado 1: reacciones leves, reacciones que requieren medidas de soporte; grado 2: reacciones moderadas, reacciones que requieren tratamientos intravenosos; grado 3: reacciones graves, reacciones que requieren dosis bajas de vasopresores u oxígeno terapia; grado 4: reacciones potencialmente mortales, los que requieren dosis altas de vasopresores o intubación; grado 5: muerte.

El síndrome de liberación de citoquinas se clasificó por el criterio de Lee en los estudios de LF de la siguiente manera: grado 1: síntomas generales que requieren tratamiento sintomático; grado 2: síntomas moderados que requieren tratamientos intervención tal como flujo bajo de oxígeno o dosis baja de vasopresores; grado 3: síntomas que requieren intervención más agresiva, tal y como suplementación de flujo alto de oxígeno y dosis altas de vasopresores; grado 4: síntomas que amenazan la vida y requieren intubación; grado 5: muerte.

Para el manejo del síndrome de liberación de citoquinas, ver sección 4.4.

Infecciones y neutropenia febril

En los pacientes con LLA de células B las infecciones graves (de grado 3 y mayores), que podrían poner en peligro la vida o ser mortales, ocurrieron en el 36 % de los pacientes después de la perfusión de Kymriah. La incidencia global (todos los grados) fue del 70 % (55 % inespecíficas, 31 % víricas, 24 % bacterianas, y 12 % fúngicas) (ver sección 4.4). El 41 % de los pacientes tuvo alguna infección en las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah.

En los pacientes con LBDCG las infecciones graves (de grados 3 y mayores), que podrían resultar potencialmente mortal o ser mortal, ocurrieron en el 34 % de los pacientes. La incidencia global (todos los grados) fue del 58 % (48 % inespecíficas, 15 % bacterianas, 11 % fúngicas y 11 % víricas) (ver sección 4.4). El 37 % de los pacientes tuvo alguna infección en las 8 semanas.

En los pacientes con LF las infecciones graves (de grados 3 o 4), ocurrieron en el 16 % de los pacientes. La incidencia global (todos los grados) fue del 50 % (36 % inespecíficas, 17 % víricas, 6 % bacterianas, y 2 % fúngicas) (ver sección 4.4). El 19 % de los pacientes tuvo alguna infección en las 8 semanas.

Se ha observado neutropenia febril (de grados 3 o 4) en el 26 % de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B, en el 17 % de los pacientes con LBDCG y en el 12 % de los pacientes con LF. Ver sección 4.4 para el manejo de la neutropenia febril antes y después de la perfusión de Kymriah.

Citopenias prolongadas

Las citopenias son muy frecuentes con motivo de quimioterapias previas y por el tratamiento con Kymriah.

Todos los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B tuvieron en algún momento después de la perfusión de Kymriah citopenias de grados 3 o 4. Se notificaron citopenias de grados 3 y 4 no resueltas en el día 28 según los resultados de laboratorio que incluyeron disminución del recuento de glóbulos blancos (50 %), de neutrófilos (56 %), de linfocitos (43 %) y de plaquetas (32 %) y disminución de la hemoglobina (11 %).

Todos los pacientes adultos con LBDCG tuvieron en algún momento después de la perfusión de Kymriah citopenias de grados 3 o 4 no resueltas en el día 28 según los hallazgos de laboratorio que incluyeron disminución del recuento de plaquetas (39 %), de linfocitos (29 %), de neutrófilos (25 %) y de glóbulos blancos (21 %) y disminución de la hemoglobina (14 %).

El 99 % de los pacientes adultos con LF tuvieron citopenias de grados 3 y 4 en algún momento después de la perfusión de Kymriah. Citopenias de grados 3 o 4 no resueltas en el día 28 según los hallazgos de laboratorio incluyeron disminución del recuento de linfocitos (23 %), de plaquetas (17 %), de neutrófilos (16 %) y de glóbulos blancos (13 %) y disminución de la hemoglobina (3 %).

Reacciones adversas neurológicas

La mayoría de las reacciones neurotóxicas ocurrieron en las 8 semanas después de la perfusión y fueron transitorias.

En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B ocurrieron reacciones neurológicas graves que incluyen manifestaciones de encefalopatía y delirios en el 32 % de los pacientes (de los cuales, el 10 % fueron de grados 3 o 4) en las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah. En los pacientes con LBDCG, éstas ocurrieron en el 20 % de los pacientes (de los cuales, el 11 % fueron de grado 3 o 4) en las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah. En los pacientes con LF, esto ocurrió en el 9 % de los pacientes (1 % grados 3 o 4) en las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah. Entre las reacciones neurológicas en pacientes con LF, el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras inmunitarias (ICANS en sus siglas en inglés) ocurrió en el 4 % de los pacientes (1 % grados 3 o 4), todos en las 8 semanas después de la perfusión de Kymriah.

Para el manejo clínico de las reacciones adversas neurológicas, ver sección 4.4.

Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en el 49 % de los pacientes con LLA r/r, en el 17 % de los pacientes con LBDCG y en el 17 % de los pacientes con LF r/r tratados con Kymriah.

Las mujeres embarazadas que hubiesen recibido Kymriah podrían presentar hipogammaglobulinemia. Se deben determinar los niveles de inmunoglobulinas de los recién nacidos de madres tratadas con Kymriah.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad humoral de tisagenlecleucel se analizó en los estudios clínicos por la determinación de anticuerpos CAR 19 antimurinos (anti-mCAR19) en suero, pre- y pos-administración. La mayoría de los pacientes presentaron un resultado positivo para anticuerpos pre-dosis de anti-mCAR19 en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA (B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), en pacientes adultos con LBDCG (C2201 93,9 %) y en pacientes adultos con LF (E2202, 66,0 %).

Los anticuerpos anti-mCAR19 inducidos por el tratamiento se encontraron en el 40,5 % de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA (B2202), en el 8,7 % de los adultos con LBDCG y en el 28,7 % de los pacientes adultos con LF. Los anticuerpos preexistentes y los inducidos por el tratamiento no repercutieron en la respuesta clínica ni tuvieron un impacto en la expansión y persistencia de tisagenlecleucel. No hay evidencia de que la presencia de anticuerpos anti-mCAR19 preexistentes o inducidos por el tratamiento afecten a la seguridad o a la efectividad de Kymriah.

No se observó respuesta de inmunogenicidad de los linfocitos T en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA, en pacientes adultos con LBDCG r/r ni en pacientes adultos con LF.

Población pediátrica

La seguridad de tisagenlecleucel en LLA de células B r/r en pacientes pediátricos de 3 años de edad y más mayores se evaluó en 212 pacientes en el estudio pivotal B2202 y los estudios de soporte B2205J y B2001X en los que la mayoría de los pacientes (81 %) eran menores de 18 años (65/79 en B2202, 54/64 en B2205J y 52/69 en B2001X). La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos se refleja en el “Resumen del perfil de seguridad” y en la Tabla 1 anterior.

La seguridad de tisagenlecleucel en LLA de células B r/r en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad se evaluó en el estudio observacional B2401 (n=43), donde la experiencia global de seguridad fue generalmente consistente con el perfil de seguridad conocido de tisagenlecleucel.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha informado de sobredosis.

En caso de sobredosis, el riesgo potencial sería una mayor riesgo de desarrollar un SLC, incluido un SLC grave. Para un mayor control, ver la sección 4.2; para los síntomas y el manejo del SLC ver sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, otros antineoplásicos, código ATC: L01XL04.

Mecanismo de acción

Tisagenlecleucel es un tratamiento inmunocelular autólogo antineoplásico que implica la reprogramación de los linfocitos T del paciente con un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) que identifica y elimina las células que expresan CD19. El CAR está formado por un fragmento de anticuerpo de cadena simple de origen murino que reconoce al CD19 y que se une al dominio intracelular de señalización 4-1BB (CD137) y al CD3 zeta. El componente CD3 zeta es crítico para iniciar la activación de la célula T y la actividad antitumoral, mientras que el 4-1BB aumenta la expansión y la persistencia de tisagenlecleucel. Tras la unión a las células que expresan CD19, el CAR transmite una señal que favorece la expansión de los linfocitos T y la persistencia de tisagenlecleucel.

Eficacia clínica y seguridad

Leucemia linfoblástica aguda (ALL)

La seguridad y eficacia del tratamiento con Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad, inclusive, con LLA de células B en recaída o refractaria (r/r) se evaluó en un total de 203 pacientes en un estudio pivotal (B2202, N=79) y dos de soporte fase I/II de un solo grupo y abiertos (B2205J, N=64, y B2101J, N=60). A todos los pacientes, antes o durante su entrada en el estudio, se les extrajo material de leucaféresis y se criopreservó.

El estudio pivotal B2202 (ELIANA) es un estudio fase II de un solo grupo, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B r/r. De los 97 pacientes incluidos en la cohorte principal, 79 recibieron la perfusión con Kymriah; no pudo fabricarse Kymriah para 8 pacientes (8 %). Los motivos de la interrupción antes de la perfusión de Kymriah fueron por muerte (n=7; 7 %) o por reacciones adversas (n=3; 3 %) mientras esperaban a que se fabricara Kymriah para el estudio clínico. La mediana de duración de seguimiento del estudio definida como el tiempo transcurrido desde la perfusión de Kymriah a la fecha de finalización o interrupción del seguimiento antes de la fecha de corte de los datos, fue de 28,5 meses (rango: 0,4 - 65,5). La mediana de tiempo desde la perfusión de Kymriah hasta la fecha de corte de los datos fue de 79,4 meses (rango: 59,7-90,3).

En la Tabla 2 se presenta información clave del inicio de pacientes reclutados y perfundidos. La mayoría de los pacientes (69/79, 87 %) recibieron un tratamiento puente mientras esperaban a Kymriah. Un total de 76 de los 79 pacientes (96 %) que recibieron la perfusión de Kymriah también recibieron quimioterapia reductora de linfocitos tras la inclusión y previo a la perfusión de la dosis única de Kymriah (ver sección 4.2 para las condiciones de quimioterapia reductora de linfocitos).

Tabla 2 Estudio B2202: Información inicial entre la población incluida y perfundida

	Incluida N=97 n (%)	Perfundida N=79 n (%)
Edad (años)		
Media (desviación estándar)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediana (mínima – máxima)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Categoría de edad (años) - n (%)		
<10 años	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 años y <18 años	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 años	17 (17,5)	14 (17,7)
Sexo - n (%)		
Varón	54 (55,7)	45 (57,0)
Mujer	43 (44,3)	34 (43)
Estado de la enfermedad - n (%)		
Refractario primario ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recaída de la enfermedad ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos previo - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Refractario primario: nunca alcanzó una remisión morfológica completa (RC) anterior al estudio.		
² Recaída de la enfermedad: presentó al menos una recaída anterior al estudio		

La eficacia se estableció a través de la variable primaria como la tasa de remisión global (TRG), que incluye la mejor respuesta global como remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) en los 3 meses después de la perfusión de acuerdo a la valoración de un comité de revisión independiente (CRI), así como variables secundarias que incluyen la duración de la remisión (DDR) y la proporción de pacientes que alcanzó RC o RCi con una enfermedad mínima residual (EMR) <0,01 % por citometría de flujo (EMR-negativo). Para los resultados de eficacia de este estudio ver Tabla 3. La TRG fue consistente en todos los subgrupos. Ocho pacientes (10,1 %) que alcanzaron RC/RCi después de la perfusión de Kymriah recibieron un trasplante de células hematopoyéticas cuando estaban en remisión de los cuales 6 de los pacientes (7,6 %) se trasplantaron durante los 6 primeros meses después de la perfusión, mientras estaban en remisión. Kymriah fue administrado por un centro de tratamiento cualificado para Kymriah en un entorno hospitalario y ambulatorio.

Tabla 3 Estudio B2202: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B en recaída/refractaria

Variable primaria	Pacientes incluidos N=97	Pacientes perfundidos N=79
Tasa de respuesta global (TRG) en 3 meses^{1,2}, n (%) IC del 95%	65 (67,0) (56,7, 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1, 90,0) p<0,0001
RC ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
RCi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Variable secundaria	N=97	N=79
RC o RCi con EMR negativa en médula ósea ^{5,6} , n (%) IC del 95%	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Duración de la respuesta (DDR)⁷	N=66	N=66
% probabilidad sin eventos a los 12 meses	67,4	67,4
% probabilidad sin eventos a los 30 meses	56,2	56,2
Mediana (meses) (IC del 95%)	46,8 (17,8, NE ⁹)	46,8 (17,8, NE ⁹)
Otras variables secundarias	N=97	N=79
Supervivencia global (SG) ⁸		
% probabilidad de supervivencia a los 36 meses	52,8	63,5
Mediana (meses) (IC del 95%)	47,9 (19,4, NE)	No alcanzado (45,6, NE)
¹ Requiere que el estado de remisión se mantenga al menos 28 días sin evidencia clínica de recaída. ² Valor-p exacto nominal unilateral basado en n H0: TRG ≤20 % vs. Ha: TGR >20 % ³ RC (remisión completa) se define como <5 % de blastos en médula ósea, blastos en sangre periférica <1 %, sin evidencia de enfermedad extramedular y recuperación completa del recuento en sangre periférica (plaquetas >100 000/μl y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] >1 000/μl) sin transfusiones sanguíneas. ⁴ RCi (remisión completa con recuperación hematológica incompleta) se definió como <5 % de blastos en médula ósea, <1 % de blastos en sangre periférica, sin evidencia de enfermedad extramedular y sin recuperación completa del recuento en sangre periférica con o sin transfusiones. ⁵ EMR (enfermedad mínima residual) negativa se definió como EMR <0,01 % por citometría de flujo. ⁶ Valor-p exacto nominal unilateral basado en H0: tasa de EMR remisión negativa ≤15 % vs. Ha: >15 %. ⁷ DDR se definió como el tiempo desde el inicio de la RC o RCi hasta la recaída o muerte debido a la indicación subyacente, lo que sucediera primero (N=66). Un paciente alcanzó la remisión después del mes 3. ⁸ SG se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de perfusión de Kymriah hasta la fecha de muerte debida a cualquier causa en pacientes perfundidos o el tiempo desde la fecha de reclutamiento hasta la fecha de muerte debida a cualquier causa en pacientes reclutados. ⁹ No estimable		

El estudio de soporte B2205J (ENSIGN) fue un estudio fase II multicéntrico de un único grupo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B en r/r (refractaria o en recaída). El estudio tuvo un diseño similar y reclutó pacientes comparables al estudio pivotal B2202. La principal diferencia entre los dos estudios fue la definición de la variable primaria de eficacia TRG que se midió a los 6 meses posteriores a la perfusión de Kymriah en el estudio B2205J en comparación con los 3 meses del estudio pivotal. De los 75 pacientes reclutados, 64 recibieron la perfusión de Kymriah; no se pudo fabricar Kymriah para 5 pacientes (6,7 %) y 6 pacientes murieron (8 %) mientras esperaban a que se fabricara Kymriah en el ensayo clínico. La mediana de duración de seguimiento del estudio, definida como el tiempo transcurrido desde la perfusión de Kymriah hasta la fecha de finalización o interrupción del seguimiento previa a la fecha de corte de los datos en el análisis final, fue de

12,2 meses (rango: 0,4 - 49,3). La mediana de duración desde la perfusión de Kymriah hasta la fecha de corte fue de 31,7 meses (rango: 17,6 - 56,0).

Entre los pacientes perfundidos, la mediana de edad fue de 12,5 años (rango: de 3 a 25), 34 fueron mujeres (53,1 %) y 30 fueron hombres (46,9 %), el 10,9 % presentaban enfermedad primaria refractaria, el 89,1 % tuvo recaída de la enfermedad y el 43,8 % de los pacientes recibieron al menos un trasplante de células hematopoyéticas previo. Las características basales de la enfermedad fueron similares en los pacientes reclutados respecto a la edad (mediana de edad 13,0 años, rango: 3 a 25), sexo (46,7 % mujeres y 53,3 % hombres), refractariedad primaria (10,7 %) y antecedentes de trasplante previo (42,7 %). La mayoría de los pacientes perfundidos (57/64, el 89,1 %) recibieron quimioterapia puente mientras esperaban Kymriah. Un total de 60 de los 64 pacientes (93,8 %) que recibieron la perfusión de Kymriah también recibieron quimioterapia reductora de linfocitos tras la selección y antes de la perfusión de una única dosis de Kymriah.

La eficacia se evaluó a través de la variable primaria como la TRG, que incluyó la mejor respuesta global como RC o RCi mantenida durante 28 días a los 6 meses después de la perfusión de acuerdo a la valoración del CRI, así como variables secundarias como la DDR, proporción de pacientes que alcanzaron la RC o RCi con una enfermedad EMR negativa y SG. Entre los pacientes perfundidos, la TRG se demostró en 45 pacientes (70,3 %; el 59,4 % con RC y el 10,9 % con RCi). En 43 pacientes (67,2 %) se notificó una tasa de RC/RCi y EMR negativa en médula ósea. No se alcanzó la mediana de duración de la remisión y la probabilidad libre de evento a los 12 meses fue del 70,5 %. La probabilidad de supervivencia a los 24 meses fue del 54,7 % y la mediana de SG se estimó en 29,9 meses (IC del 95 %: 15,1, 42,4). Los resultados de SG se confirmaron en un análisis de SG actualizado (es decir, mediana de SG de 29,9 meses [IC del 95 %: 15,2, NE] con una probabilidad de supervivencia del 57,6 % a los 24 meses; y una mediana de seguimiento de la SG de 25,9 meses), que incluyó pacientes que pasaron a un estudio de seguimiento a largo plazo independiente. Siete pacientes (10,9 %) que alcanzaron RC/RCi después de la perfusión de Kymriah recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas mientras estaban en remisión durante el estudio, de los cuales 5 de los pacientes (7,8 %) se trasplantaron en los primeros 6 meses posteriores a la perfusión. Los resultados notificados de eficacia para los pacientes incluidos (n=75) demuestran una TRG del 60,0 % (50,7 % con RC y 9,3 % con RCi; 57,3 % con EMR negativa en médula ósea). La supervivencia global notificada en la población reclutada concuerda con la de la población perfundida.

Poblaciones especiales

No se han observado diferencias en eficacia o seguridad entre los subgrupos de edad.

Pacientes con leucemia del SNC activa

De los cuatro pacientes con leucemia del SNC activa (p.ej. CNS-3) incluidos en el estudio B2101J, tres experimentaron síndrome de liberación de citoquinas (grado 2-4) y anomalías neurológicas transitorias que se resolvieron en 1-3 meses después de la perfusión. Un paciente falleció por progresión de la enfermedad y los tres pacientes restantes alcanzaron RC o RCi y permanecen vivos 1,5-2 años después de la perfusión.

Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)

La seguridad y eficacia del tratamiento con Kymriah en pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario (r/r) que recibieron ≥ 2 líneas de quimioterapia, incluidos rituximab y antraciclina, o recaída después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, se evaluó en el estudio multicéntrico, pivotal, de un solo grupo, abierto y de fase II C2201 (JULIET). No se incluyeron en el estudio C2201 pacientes con linfoma de células B grandes rico en histiocitos/linfocitos T, linfoma B cutáneo primario de célula grande, linfoma de células B primario de mediastino, LBDCG EBV positivo en personas mayores, transformación de Richter y linfoma de Burkitt.

De los 167 pacientes incluidos en el estudio C2201, 115 pacientes recibieron la perfusión con Kymriah. Aproximadamente el 31 % de los pacientes interrumpieron el estudio antes de la administración de Kymriah. No se pudo fabricar Kymriah para 13 pacientes (8 %). Otros motivos de la interrupción antes a la perfusión de Kymriah fueron por muerte (n=16; 10 %), decisión del

médico/progresión primaria de la enfermedad (n=16; 10 %), por decisión del paciente (n=2; 1 %), desviaciones de protocolo (n=1; 1 %) o por reacciones adversas (n=4; 2 %) mientras esperaban a que se fabricara Kymriah para el estudio clínico. La mediana de duración del seguimiento del estudio definida como el tiempo transcurrido desde la perfusión de Kymriah hasta la fecha de finalización o interrupción del seguimiento previa a la fecha de corte de los datos en el análisis final fue de 7,7 meses (rango: 0,4 – 61,0). La mediana de tiempo desde la perfusión de Kymriah hasta la fecha de corte de los datos en el análisis final fue de 74,3 meses (rango: 58,1 - 86,6).

En la Tabla 4 se presenta información clave del inicio de pacientes incluidos y perfundidos. A todos los pacientes, antes o durante su entrada en el estudio, se les extrajo material de leucaféresis y se criopreservó. La mayoría de los pacientes (103/115, 90 %) recibieron un tratamiento puente mientras esperaban la infusión de Kymriah para estabilizar la enfermedad. El tipo y duración del tratamiento puente se dejó a discreción del médico. 107/115 pacientes (93 %) recibieron quimioterapia reductora de linfocitos antes de la perfusión de Kymriah. Kymriah se administró en una dosis única ($0,6-6,0 \times 10^8$ de linfocitos T CAR positivas viables) por perfusión intravenosa en centros de tratamiento cualificados para Kymriah en un entorno hospitalario y ambulatorio.

Tabla 4 Estudio C2201: Información inicial entre la población incluida y perfundida

	Incluida N=167 n (%)	Perfundida N=115 n (%)
Edad (años)		
Media (desviación estándar)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediana (mínima – máxima)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Categoría de edad (años) - n (%)		
<65 años	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 años	47 (28,1)	26 (22,6)
Sexo - n (%)		
Varón	105 (62,9)	71 (61,7)
Mujer	62 (37,1)	44 (38,3)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos previo - n (%)		
No	93 (55,7)	59 (51,3)
Sí	74 (44,3)	56 (48,7)
Enfermedad en estadio III/IV a la entrada en el estudio - n (%)		
No	36 (21,6)	27 (23,5)
Sí	131 (78,4)	88 (76,5)
Número de líneas de tratamiento antineoplásico anteriores – 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)
Estado de la enfermedad - n (%)		
Refractario a la última línea de tratamiento	98 (58,7)	63 (54,8)
Recaída de la última línea de tratamiento	69 (41,3)	52 (45,2)

Se evaluó la eficacia de Kymriah mediante la variable primaria, la tasa de respuesta global (TRG), que incluye respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP) determinadas por un comité de revisión independiente (CRI), así como las variables secundarias que incluía la duración de la respuesta (Tabla 5).

Tabla 5 Estudio C2201: Resultados de eficacia en pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

	Pacientes incluidos N=167	Pacientes perfundidos N=115
Variable primaria¹	N=147	N=99
Tasa de respuesta global (TRG) (RC+RP)², n (%)	54 (36,7)	54 (54,5)
IC del 95%	(28,9, 45,1)	(44,2, 64,6)
RC, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
RP, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Respuesta al mes 3	N=147	N=99
TRG (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
RC (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Respuesta al mes 6	N=147	N=99
TRG (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
RC (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Duración de la respuesta (DDR)³	N=54	N=54
Mediana (meses) (IC del 95%)	No alcanzado (10,0, NE ⁵)	No alcanzado (10,0, NE ⁵)
% probabilidad libre de recaída a los 12 meses	63,4	63,4
% probabilidad libre de recaída a los 24 meses	60,8	60,8
% probabilidad libre de recaída a los 36 meses	60,8	60,8
% probabilidad libre de recaída a los 54 meses	60,8	60,8
Otras variables secundarias	N=167	N=115
Supervivencia global (SG)⁴		
% probabilidad de supervivencia a los 12 meses	41,0	48,2
% probabilidad de supervivencia a los 36 meses	29,4	36,6
% probabilidad de supervivencia a los 60 meses	25,5	31,7
Mediana (meses) (IC del 95 %)	8,2 (5,8, 11,7)	11,1 (6,6, 23,9)
¹ La variable primaria se analizó en todos los pacientes cuyo Kymriah fue fabricado en las instalaciones de USA de Novartis		
² TRG es la proporción de pacientes con la mejor respuesta global (MRG) de RC o RP según los criterios de respuesta de Lugano (Cheson 2014); los pacientes no perfundidos se asignaron a una MRG=desconocida (es decir, no respondedores)		
³ DDR se definió como el tiempo desde que se alcanzó RC o RP hasta recaída o muerte por LBDCG, lo que primero suceda.		
⁴ SG se definió como el tiempo desde la fecha de la perfusión de Kymriah hasta la fecha de la muerte debida a cualquier causa (N=115) y el tiempo desde la fecha del reclutamiento a la fecha de fallecimiento debido a cualquier causa en los pacientes incluidos (N=167).		
⁵ No estimable		

Entre los 41 pacientes que alcanzaron RC, inicialmente hubo 16 pacientes que tuvieron una respuesta global de RP, que evolucionó a RC a lo largo del tiempo; la mayoría de los pacientes (13/16) lograron la conversión de RP a RC en los 6 meses posteriores a la perfusión de tisagenlecleucel. La TRG fue consistente en todos los subgrupos.

Linfoma folicular (LF)

Se evaluó la seguridad y eficacia de Kymriah en pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario (r/r) en un estudio fase II (E2202, N=97), multicéntrico de un solo grupo, abierto.

El estudio pivotal E2202 (ELARA) incluyó pacientes refractarios o que recayeron en los 6 meses después de la finalización de una segunda o posterior línea de tratamiento sistémico (incluido un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante), que recayeron durante o en los 6 meses después de la finalización del tratamiento de mantenimiento con anticuerpos anti-CD20, después de al menos dos líneas de tratamiento, o que recayeron después de un trasplante hematopoyético. El estudio excluyó a

los pacientes con infecciones activas o graves, linfoma transformado u otros linfomas agresivos, incluidos los pacientes con LF de grado 3b, los que habían recibido un trasplante previo de progenitores hematopoyéticos o los que tenían una enfermedad con afectación activa del SNC.

De los 98 pacientes reclutados que se sometieron a leucaféresis, 97 pacientes recibieron la perfusión de Kymriah. Un paciente logró una respuesta completa antes de la perfusión, que se atribuyó a su última línea de tratamiento y discontinuó el estudio por decisión del médico antes de la perfusión. A todos los pacientes se le recogió y criopreservó el material de leucaféresis antes o al inicio del estudio. Se entregó el Kymriah de todos los pacientes reclutados. La mediana de la duración del seguimiento del estudio, definida como el tiempo desde la fecha de la perfusión de Kymriah hasta la fecha de finalización o interrupción del seguimiento anterior a la fecha de corte de datos, fue de 18,6 meses (rango: 1,8 - 29,9). La mediana de tiempo desde la perfusión de Kymriah hasta la fecha de corte de datos fue de 20,8 meses (rango: 14,4 - 29,9). El estudio aún está en curso.

De los 97 pacientes perfundidos con Kymriah, 94 pacientes presentaban enfermedad medible al inicio según el comité de revisión independiente (CRI) y se han incluido en el conjunto de análisis de eficacia (CAE).

En la Tabla 6 se presenta la información inicial clave del conjunto de pacientes reclutados y del análisis de eficacia. Aproximadamente la mitad de los pacientes (44/94; 47 %) recibieron terapia puente para la estabilización de la enfermedad entre la leucoféresis y la administración de Kymriah y todos los pacientes recibieron quimioterapia reductora de linfocitos. Para todos los pacientes perfundidos, Kymriah se administró como una perfusión intravenosa de dosis única en un centro de tratamiento cualificado en un entorno de pacientes hospitalizados o ambulatorios (18 %).

Tabla 6 Estudio E2202: Información inicial de la población de pacientes reclutados y de los perfundidos (conjunto de análisis de eficacia)

	Reclutados N=98 n (%)	Perfundidos* N=94* (CAE) n (%)
Edad (años)		
Media (desviación estandar)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediana (mínimo – máximo)	57,5 (29 - 73)	57,0 (29 - 73)
Categoría de edad (años) – n (%)		
<65 años	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 años	24 (24,5)	24 (25,5)
Sexo – n (%)		
Varón	65 (66,3)	64 (68,1)
Mujer	33 (33,7)	30 (31,9)
Enfermedad en estadio III/IV a la entrada en el estudio – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Puntuación FLIPI¹ alta – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Enfermedad voluminosa al inicio² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Número de líneas de tratamiento antineoplásico – 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 (mínimo – máximo)	4,0 (2,0 - 13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Estado de la enfermedad – n (%)		
Refractario a la última línea de tratamiento	76 (77,6)	74 (78,7)
Recaida a la última línea de tratamiento	17 (17,3)	17 (18,1)
Doble refractario³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progresión de la enfermedad dentro de 24 meses (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Inhibidor PI3K previo – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Pacientes perfundidos que presentaban enfermedad medible a nivel basal analizado por un comité de revisión independiente y que se han incluido en el conjunto de análisis de eficacia.</p> <p>¹ FLIPI incluye 5 factores de pronósticos; FLIPI = suma (donde el factor pronóstico = ‘Sí’); bajo: cumplimiento de 0 - 1 criterio; intermedio: cumplimiento de 2 criterios; alto: cumplen 3 o más.</p> <p>² La enfermedad voluminosa la define el CRI como imágenes que muestran cualquier masa tumoral ganglionar o extraganglionar de >7 cm de diámetro, o que afecta al menos a 3 territorios ganglionares, cada uno con un diámetro de >3 cm.</p> <p>³ Doble refractario se refiere a los pacientes que no respondieron o recayeron en los 6 meses después del tratamiento con anti-CD20 y alquilantes, cualquier régimen.</p> <p>⁴ POD24: son los sujetos refractarios primarios o que progresaron en los 24 meses desde el comienzo del tratamiento de primera línea que contenía anticuerpos monoclonales anti-CD20.</p>		

La eficacia se evaluó por la variable primaria de tasa de respuesta completa (TRC), analizada desde la perfusión hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de un nuevo tratamiento. La TRC se determinó por un CRI según los criterios de clasificación de Lugano (Cheson 2014). Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta global (TRG), duración de la respuesta (DDR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG). La mediana de tiempo desde el

reclutamiento hasta la perfusión fue de 46 días (rango: 23 a 127). La primera revisión se programó a los 3 meses después de la perfusión.

Tabla 7 Estudio E2202: Resultados de eficacia en pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento

	Pacientes incluidos N=98	Pacientes del análisis de eficacia* N=94
Tasa de respuesta completa (TRC)¹, por CRI (%) IC del 95%	67 (68,4) (58,2, 77,4)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Tasa de respuesta global (TRG)², por CRI (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Duración de la respuesta (DDR)³, por CRI	N=84	N=81
Mediana (meses) (IC del 95 %)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% probabilidad de libre de evento a los 9 meses (IC del 95 %)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
<p>IC=Intervalo de confianza, NE=No estimable</p> <p>* Pacientes perfundidos que al inicio tenían enfermedad medible analizada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) y que se incluyeron en el análisis de eficacia.</p> <p>¹ La variable primaria fue la TRC por CRI, según los criterios de clasificación de Lugano (Cheson 2014) y que se definieron como la proporción de pacientes con la mejor tasa de respuesta global (MRG) de respuesta completa (RC). Los pacientes no perfundidos se trataron como no respondedores.</p> <p>² La TRG se definió como la proporción de pacientes con la MRG de RC o respuesta parcial (RP). Los pacientes no perfundidos se trataron como no respondedores.</p> <p>³ La DDR se definió como el tiempo desde que se consigue la RC o RP hasta la recaída o muerte debido a LF, lo que primero sucediese.</p>		

Todos los que respondieron lograron su primera respuesta (RC o RP) en la primera revisión realizada después de la perfusión, a los 3 meses. De los 65 pacientes que finalmente alcanzaron RC, 15 pacientes (16 %) presentaron inicialmente una RP. La mayoría de los pacientes pasaron de RP a RC en los 6 meses posteriores a la perfusión. Ningún paciente que recibió la perfusión de Kymriah fue a trasplante mientras estaba en respuesta (RC o RP).

La probabilidad de un paciente para mantener la respuesta (DDR) ≥ 9 meses fue del 76 % (IC del 95 %: 64,9, 84,3), mientras que la probabilidad de un paciente con RC de mantenerla ≥ 9 meses fue del 87 % (IC del 95 %: 75,6, 93,3).

Los análisis de subgrupos demostraron una TRC generalmente consistente en todos los subgrupos, incluido los subgrupos pronósticos de riesgo alto: puntuación FLIPI alta (TRC of 63 %), trasplante previo de progenitores hematopoyéticos (TRC del 66 %), POD24 (TRC del 59 %), y doble refractariedad (TRC del 66 %).

Poblaciones especiales

No hay datos suficientes para determinar si existe alguna diferencia en la eficacia o en la seguridad entre los diferentes subgrupos, aunque los beneficios clínicos y la experiencia en seguridad de pacientes mayores con LBDCG y LF de más de 65 años (23 % y 24,7 % de la población estudiada con LBDCG y LF, respectivamente) fue comparable a la población en general.

Población pediátrica

Estudio B2401

Se realizó un estudio observacional (B2401) para recoger datos de seguridad y de eficacia a largo plazo en pacientes perfundidos con tisagenlecleucel de los registros del Centro de Investigación Internacional de Trasplantes de sangre y Médula (sus siglas en inglés, CIBMTR) y de la Sociedad Europea de Trasplantes de Médula ósea (sus siglas en inglés, EBMT). El estudio incluyó en el momento del corte de datos a 617 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B r/r (CIBMTR: 570; EBMT: 47). Fue factible fabricar Kymriah para pacientes menores de 3 años de edad y con bajo peso; 43 pacientes (CIBMTR: 40, EBMT: 3) tenían menos de 3 años de edad en el momento de la perfusión. La mediana de tiempo desde la perfusión de Kymriah hasta el momento del corte de datos en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B r/r fue de 11,8 meses en el CIBMTR y de 9,0 meses en el EBMT.

Entre los pacientes menores de 3 años de edad incluidos en el conjunto de eficacia (n=33), la RC (incluida la RCi) como MRG fue notificada en 26 pacientes (78,8 %) (95 % IC: 61,1, 91,0) y todos los 15 pacientes en RC (incluida RCi) y con los datos de EMR informados fueron EMR negativos durante el seguimiento. La tasa de DDR estimada en el mes 12 fue de 62,7 % (95 % IC: 35,0, 81,3).

La experiencia general de seguridad en pacientes menores de 3 años de edad con LLA de células B r/r fue en general consistente con el perfil de seguridad conocido de tisagenlecleucel.

Estudio C2202

Se realizó un estudio fase II de tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) con 33 pacientes perfundidos con linfoma no Hodgkin (LNH) de células B maduras en recaída o refractario en niños y adultos jóvenes. De los 33 pacientes perfundidos con tisagenlecleucel, 28 pacientes (24 pacientes, de 3 a 17 años de edad y 4 pacientes, de 20 a 22 años de edad) tenían enfermedad medible antes de la perfusión y están incluidos en el análisis de eficacia.

En el análisis de eficacia se incluyeron pacientes con linfoma Burkitt (n=15), linfoma B difuso de célula grande (n=8), linfoma primario de células B de mediastino (n=3), linfoma de la zona gris (n=1) y linfoma de alto grado con reordenamientos de MYC y de BCL2 (n=1). La mediana de edad de estos pacientes fue 14,0 años (rango: de 3 a 22), 9 (32,1 %) fueron mujeres y 19 (67,9 %) fueron hombres. La mediana del número de líneas de tratamiento previas fue 1 (rango: 1-3), el 17,9 % de los pacientes tenían un trasplante de progenitores hematopoyéticos previo. Todos los pacientes excepto uno (96,4 %) recibieron quimioterapia puente a la espera de tisagenlecleucel. Los pacientes recibieron la dosis aprobada de tisagenlecleucel para la indicación de LLA pediátrica.

Los resultados del análisis mostraron una TRG del 32,1 % (IC del 95 %: 15,9, 52,4), con una RC del 7,1 %. El análisis de subgrupos indicó una TRG más baja en pacientes con linfoma de Burkitt (20 %, IC del 95 %: 4,3, 48,1) en comparación con pacientes con linfoma B difuso de célula grande (37,5 %, IC del 95 %: 8,5, 75,5) u otros diagnósticos incluidos en el estudio (60,0 %, IC 95 %: 14,7, 94,7).

La experiencia global de seguridad en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LNH de células B maduras CD19+ r/r perfundidos con tisagenlecleucel en el estudio C2202 fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tisagenlecleucel. No se observaron nuevos signos de seguridad.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Kymriah en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de linfomas linfoblásticos de células B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la perfusión de Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B r/r, pacientes LBDCG r/r y LF r/r, tisagenlecleucel típicamente mostró una rápida expansión seguida de

una disminución bi-exponencial más lenta. La alta variabilidad entre los sujetos se asoció a las medidas de exposición *in vivo* (AUC_{0-28d} y $C_{m\acute{a}x}$) en todas las indicaciones.

Cinética celular en pacientes pediátrico y adultos jóvenes con LLA de células B

A continuación, en la Tabla 8, se presenta un resumen de los parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B. La máxima expansión ($C_{m\acute{a}x}$) fue aproximadamente 1,5 veces mayor en pacientes con RC/RCi (n=114) en comparación con los pacientes sin respuesta (SR) (n=10) medido por PCR cuantitativa (qPCR). Se observó una expansión retrasada y menor en los pacientes SR en comparación con los pacientes con RC/RCi.

Tabla 8 Parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B r/r (estudios B2202 y B2205J)

Parámetro	Resumen estadístico	Pacientes respondedores (RC/RCi) N=114	Pacientes no respondedores (SR) N=12
$C_{m\acute{a}x}$ (copias/microgramos)	Media geométrica (CV %), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
$T_{m\acute{a}x}$ (día)	Mediana [mín;máx], n	9,85 [5,70; 54,8], 114	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (copias/microgramos*día)	Media geométrica (CV %), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (día)	Media geométrica (CV %), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
$T_{\acute{u}ltima}$ (día)	Mediana [mín;máx], n	190 [17,8; 1 860], 114	28,8 [13,9; 888], 11

Cinética celular en pacientes adultos con LBDCG

A continuación, en la Tabla 9, se presenta un resumen de los parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes con LBDCG.

Tabla 9 Parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes con LBDCG r/r

Parámetro	Resumen estadístico	Pacientes respondedores (RC y RP) N=44	Pacientes no respondedores (SD/PD/Desconocidos) N=71
$C_{m\acute{a}x}$ (copias/microgramos)	Media geométrica (CV %), n	6 070 (256,8), 44	5 000 (391,7), 67
$T_{m\acute{a}x}$ (día)	Mediana [mín;máx], n	9,02 [5,78; 27,7], 44	8,84 [0,994; 26,7], 67
AUC_{0-28d} (copias/microgramos*día)	Media geométrica (CV %), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
$T_{1/2}$ (día)	Media geométrica (CV %), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
$T_{\acute{u}ltima}$ (día)	Mediana [mín;máx], n	930 [17,1; 1 830], 44	41,9 [0,994; 1 480], 67

Cinética celular en pacientes con LF

A continuación, en la Tabla 10 se presenta un resumen de los parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes con LF por la MRG.

La media geométrica del valor de AUC_{0-28d} de los respondedores fue 2,9 veces mayor en comparación con los no-respondedores, mientras que la media geométrica del valor de la C_{max} fue 2,1 veces mayor en respondedores en comparación con los no respondedores.

Tabla 10 Parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes con r/r FL

Parámetro	Resumen estadístico	Pacientes respondedores (RC/RP) N=81	Pacientes no respondedores (SD/PD) N=12
C_{max} (copias/microgramos)	Media geométrica (CV %), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T_{max} (día)	Mediana [mín;máx], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (copias/microgramos*día)	Media geométrica (CV %), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
$T_{1/2}$ (día)	Media geométrica (CV %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{ultima} (día)	Mediana [mín;máx], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistribución

En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B, se ha comprobado que tisagenlecleucel permanece en sangre y en médula ósea hasta 5 años y 6 meses, respectivamente. La proporción de tisagenlecleucel en sangre respecto a médula ósea fue del 50 % de la presente en sangre en el día 28, mientras que tanto en el mes 3 como en el 6 se distribuye el 67 % (estudios B2202 y B2205J). En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B, tisagenlecleucel también se distribuye al líquido cefalorraquídeo y perdura allí hasta 1 año (estudio B2101J).

En pacientes adultos con LBDCG (estudio C2201), tisagenlecleucel se ha detectado hasta 5 años en sangre periférica y hasta el mes 9 en médula ósea en pacientes con respuesta completa. La proporción de tisagenlecleucel en sangre respecto a médula ósea fue: en médula ósea del 70 % de la presente en sangre en el día 28 y del 50 % en el mes 3 tanto en respondedores como en no respondedores.

En pacientes adultos con LF (estudio E2202), se ha detectado tisagenlecleucel hasta 18 meses en sangre periférica y hasta el mes 3 en médula ósea en pacientes en respuesta completa. La proporción de tisagenlecleucel en sangre respecto a médula ósea fue: en médula ósea del 54 % de la presente en sangre en el mes 3 tanto en respondedores como en no respondedores.

Eliminación

El perfil de eliminación de Kymriah incluye una disminución bi-exponencial en sangre periférica y médula ósea.

Linealidad/No linealidad

No existe una relación aparente entre la dosis y el AUC_{0-28d} o C_{max} .

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

El diagrama de dispersión de los parámetros de cinética celular frente a la edad (de 22 a 76 años en pacientes con LBDCG y de 29 a 73 años en pacientes con LF) no mostró ninguna relación relevante de los parámetros de cinética celular (AUC_{0-28d} y $C_{m\acute{a}x}$) con la edad.

Sexo

El sexo no se ha identificado como una característica que influya en la expansión de tisagenlecleucel en pacientes con LLA de células B ni en pacientes con LBDCG ni LF. En el estudio B2202 hubo un 43 % de mujeres y un 57 % de pacientes varones, en el estudio C2201, un 38 % de mujeres y un 62 % de pacientes varones y en el estudio E2202, un 34 % de mujeres y un 66 % de pacientes varones que recibieron Kymriah. Además, en el estudio E2202, las medias geométricas de los parámetros de exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-28d}) demostraron ser un 111 % y un 106% más altas, respectivamente, en las mujeres que en pacientes varones. Aunque la interpretación de la expansión en lo que se refiere al género es difícil debido a la superposición de rangos y la alta variabilidad entre los sujetos.

Raza/etnicidad

Hay poca evidencia del impacto de la expansión de Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA, LBDCG y LF respecto a la raza/etnicidad. En el estudio B2202 hubo un 73,48 % de caucásicos, un 12,7 % de asiáticos y un 3,95 % de pacientes de otras etnias. En el estudio C2201 hubo un 85 % de caucásicos, un 9 % de asiáticos, un 4 % de negros o pacientes afroamericanos, y 3 pacientes (3 %) de raza desconocida. En el estudio E2202 hubo un 75 % de caucásicos, un 13 % de asiáticos, un 1 % de negros o pacientes afroamericanos, y 10 % de raza desconocida.

Peso corporal

En pacientes con LLA, LBDCG y LF, con un rango de peso de 14,4 a 137 kg en LLA, de 38,3 a 186,7 kg en LBDCG y de 44,3 a 127,7 kg en LF, los diagramas de dispersión de los parámetros de cinética celular por qPCR respecto al peso no mostraron ninguna relación relevante de los parámetros cinéticos de las células con el peso.

Trasplante previo

El trasplante previo no afectó la expansión/duración de Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B o en pacientes adultos con LBDCG o pacientes adultos con LF.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La valoración de seguridad preclínica de Kymriah abordó los problemas de seguridad de un crecimiento celular descontrolado de linfocitos T transducidos en estudios *in vitro* e *in vivo* así como la toxicidad relacionada con la dosis, biodistribución y duración. No se indentificaron estos riesgos en los estudios.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Los ensayos de genotoxicidad y carcinogenicidad en roedores no son apropiados para evaluar el riesgo de mutagénesis insercional de productos de terapia celular modificados genéticamente. No hay modelos animales alternativos adecuados disponibles.

Los estudios de expansión *in vitro* con linfocitos T-CAR positivos (Kymriah) de donantes sanos y pacientes no mostraron evidencia de transformación y/o inmortalización de las linfocitos T. Los estudios *in vivo* en ratones inmunodeprimidos no mostraron señal de crecimiento celular anormal o signos de expansión de células clonadas hasta 7 meses, que representa el periodo de observación significativo más prolongado para los modelos de ratón inmunocomprometido. Se realizó un análisis de inserción genómica del vector lentiviral de Kymriah en 14 donantes individuales (12 pacientes y 2 voluntarios sanos). No hubo evidencia de integración preferente cerca de los genes de especial interés ni de un crecimiento preferente de las células con integración en los sitios de especial interés.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios preclínicos de seguridad reproductiva dado que no se dispone de un modelo animal adecuado.

Estudios de toxicidad juvenil

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glucosa
Cloruro de sodio
Solución de albúmina humana
Dextrano 40 para inyectables
Dimetilsulfóxido
Gluconato sódico
Acetato sódico
Cloruro potásico
Cloruro de magnesio
N-acetil triptofanato sódico
Caprilato sódico
Aluminio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

9 meses.

El medicamento debe administrarse inmediatamente después de la descongelación. Tras la descongelación, el medicamento debe conservarse a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) y ha de perfundirse en los siguientes 30 minutos, incluyendo cualquier interrupción durante la perfusión, para que se mantenga la máxima viabilidad del producto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Kymriah debe conservarse y transportarse a <-120 °C, p.ej. en un envase de almacenamiento criogénico en la fase de vapor del nitrógeno líquido y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrar al paciente. El medicamento descongelado no debe volver a congelarse.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Bolsas de perfusión de etilenvinilacetato (EVA) con tubos de cloruro de polivinilo (PVC) y un interconector de punta luer cerrado con una tapa de cierre luer que contienen, una dispersión de células de 10 a 30 ml (en bolsas de 50 ml) o de 30 a 50 ml (en bolsas de 250 ml).

Cada bolsa de perfusión se coloca en una cubierta protectora.

Una dosis de tratamiento individual comprende de 1 o más bolsas de perfusión.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Kymriah debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Kymriah deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

Antes de la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en las bolsas de perfusión de Kymriah y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en la documentación específica de lote.

Se debe coordinar el tiempo de descongelación y perfusión de Kymriah. Se debe confirmar la hora de la perfusión con anticipación y ajustar la descongelación, de modo que Kymriah esté disponible cuando el destinatario esté preparado. Una vez se haya descongelado Kymriah y esté a temperatura ambiente (20 °C-25 °C), se ha de administrar en los siguiente 30 minutos para mantener la máxima viabilidad del producto, incluyendo cualquier interrupción que pudiera suceder durante la perfusión.

Inspección y descongelación de la(s) bolsa(s) de perfusión

No descongele el producto hasta que vaya a ser utilizado.

La bolsa de perfusión debe colocarse dentro de una segunda bolsa estéril durante la descongelación para que las conexiones queden protegidas de contaminación y en el caso improbable de que existieran fugas, evitar derrames. Kymriah se debe descongelar a 37 °C utilizando un baño caliente o bien un método seco hasta que no se observe hielo en la bolsa de perfusión. Después de que se haya descongelado completamente se debe retirar la bolsa del dispositivo de descongelación y se debe almacenar a temperatura ambiente (20-25 °C) hasta la perfusión. Si se hubiera recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento (consulte el certificado de lote para conocer el número de bolsas que constituyen una dosis), esta segunda bolsa no debe descongelarse hasta que el contenido de la anterior bolsa haya sido perfundida.

Kymriah no debe ser manipulado. Es decir, no se puede lavar Kymriah (centrifugarse ni resuspenderse en nuevos medios) antes de la perfusión.

Antes de la perfusión se debe inspeccionar la(s) bolsa(s) de perfusión de roturas o grietas. Si la bolsa de perfusión apareciera dañada o con fugas, no debe perfundirse y ésta se debe eliminar de acuerdo con los procedimientos para el manejo de residuos biológicos locales.

Administración

Kymriah debe administrarse por un profesional sanitario con experiencia en pacientes inmunodeprimidos y que esté preparado para tratar la anafilaxia. En caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), asegúrese que haya al menos una dosis de tocilizumab y un equipo de asistencia urgente por paciente antes de la perfusión. El centro de tratamiento debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab en un plazo de 8 horas.

En el caso excepcional que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegúrese de que las medidas alternativas adecuadas para tratar el síndrome de liberación de citoquinas estén disponibles en el lugar.

Se debe confirmar que la identidad del paciente coincida con la de la bolsa de perfusión. Kymriah está destinado exclusivamente a un uso autólogo no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes.

Kymriah se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando tubos intravenosos sin látex y sin reductor de leucocitos, aproximadamente de 10 a 20 ml por minuto por flujo de gravedad. Se debe perfundir todo el contenido de la(s) bolsa(s) de perfusión. Se debe utilizar una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para inyectables para cebar el tubo antes de la perfusión y para después enjuagarlo. Cuando se haya perfundido todo el contenido de Kymriah, se debe enjuagar la bolsa de perfusión con 10 a 30 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para inyectables mediante retrocebo para asegurar que se perfunden al paciente todas las células posibles.

Si el volumen de Kymriah a administrar es ≤ 20 ml puede utilizarse el bolo intravenoso como método alternativo de administración.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Kymriah (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Kymriah deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1297/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2018

Fecha de la última renovación: 26/abril/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y
FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Estados Unidos

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de lotes

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
 - Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- ### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Elementos clave

Disponibilidad de tocilizumab y cualificación del centro

El TAC se asegurará de que los hospitales y sus centros asociados que dispensen KYMRIAH estén cualificados de acuerdo con el programa de distribución controlada acordado:

- asegurando que el centro tiene acceso inmediato a una dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de KYMRIAH. El centro de tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en 8 horas de cada dosis previa. En el caso excepcional que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el TAC deberá asegurar que el centro tiene disponible medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.
- asegurando que los profesionales sanitarios (PS) involucrados en el tratamiento de un paciente hayan completado el programa educativo.

Programa informativo

Antes del lanzamiento de KYMRIAH en cada estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos con las Autoridades Nacionales Competentes.

Programa informativo de los Profesionales Sanitarios

El TAC ha de asegurar en cada estado miembro donde se comercialice KYMRIAH, que todos los profesionales sanitarios que se esperen que prescriban, dispensen y administren KYMRIAH reciban una guía para:

- facilitar la identificación de los SLC y reacciones adversas neurológicas
- facilitar el manejo de los SLC y reacciones neurológicas
- asegurar una adecuada vigilancia de los SLC y reacciones adversas neurológicas graves
- garantizar la concienciación del riesgo de neoplasia maligna secundarias de células T
- facilitar la provisión de toda la información relevante a los pacientes
- asegurar que las reacciones adversas estén adecuadamente y apropiadamente notificadas
- asegurar que se proporciona las instrucciones detalladas sobre el procedimiento de descongelación
- antes de tratar al paciente, asegurar que en el centro haya disponibilidad de tocilizumab para cada paciente; en el caso excepcional que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegurar que en el centro hay disponibles medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC.

Programa informativo para el paciente

Informar y explicar al paciente de:

- los riesgos del SLC y de las reacciones adversa neurológicas graves asociadas a KYMRIAH
- la necesidad de notificar los síntomas al médico que le esté tratando
- la necesidad de permanecer en la proximidad de donde se recibe KYMRIAH al menos durante las 4 semanas después de la perfusión de KYMRIAH
- la necesidad de llevar la tarjeta de información para el paciente todo el tiempo

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Con el fin de caracterizar aún más la seguridad de Kymriah, incluida la seguridad a largo plazo, el solicitante debe realizar y presentar un estudio basado en los datos de un registro de pacientes con LLA y LBDCG.	Actualización de informes: En los informes de seguridad anuales e informes intermedios quinquenales Informe final de resultados del estudio: Diciembre de 2038

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE LA BOLSA DE PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kymriah $1,2 \times 10^6$ a $6,0 \times 10^8$ células dispersión para perfusión
tisagenlecleucel (linfocitos T-CAR + viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T autólogos modificados genéticamente *ex vivo* usando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR).

Contiene $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 de linfocitos T-CAR + viables.

Contiene células de origen humano.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: glucosa, cloruro sódico, solución de albúmina humana, dextrano 40 para inyectables, dimetil sulfoxido, gluconato sódico, acetato sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, N-acetil triptofanato sódico, caprilato sódico, aluminio, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

10 ml-50 ml por bolsa.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

No utilice un filtro reductor de leucocitos.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar a $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$; no descongelar hasta su uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Nº Aféresis/DIN:
Lote:
Bolsa ☒

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación de no incluir la información en braille.

17. IDENTIFICADO ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente o cuidador

Kymriah $1,2 \times 10^6$ a $6,0 \times 10^8$ células dispersión para perfusión tisagenlecleucel (linfocitos T-CAR + viables)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que empiecen a administrarle a usted (o su hijo) este medicamento, porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Léala con cuidado y siga sus instrucciones.
- Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero cuando los vea o si acude a un hospital.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o su hijo – pero en el prospecto solo se referirá como “usted”.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kymriah y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Kymriah
3. Cómo se administra Kymriah
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kymriah
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kymriah y para qué se utiliza

Qué es Kymriah

Kymriah, también conocido como tisagenlecleucel, está fabricado con sus propios glóbulos blancos, llamados linfocitos T. Los linfocitos T son necesarios para que el sistema inmune (las defensas del cuerpo) funcione correctamente.

Cómo funciona Kymriah

Los linfocitos T se extraen de su sangre y se añade un nuevo gen en los linfocitos T que les permite dirigirse a las células cancerígenas en su cuerpo. Cuando se le administre Kymriah y llegue a su sangre, los linfocitos T modificados reconocerán a las células cancerígenas y las destruirán.

Para qué se utiliza Kymriah

Kymriah se utiliza para tratar:

- **Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA de células B)** – un tipo de cáncer que afecta a diferentes glóbulos blancos. El medicamento puede utilizarse en niños y en adultos jóvenes hasta los 25 años de edad, inclusive, con esta enfermedad cuando no respondieron a tratamientos previos, ha recaído dos o más veces, o ha recaído tras un trasplante de médula.
- **Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)** – un tipo de cáncer que afecta a diferentes glóbulos blancos, principalmente en los ganglios linfáticos. El medicamento puede utilizarse en adultos (18 años de edad o mayores) con esta enfermedad cuando ha recaído o no responde a dos o más tratamientos previos.

- **Linfoma folicular (LF)** –un tipo de cáncer que afecta a diferentes glóbulos blancos, llamados linfocitos, principalmente en los ganglios linfáticos. El medicamento puede utilizarse en adultos (18 años de edad o mayores) con esta enfermedad cuando ha recaído o no responde a dos o más tratamientos previos.

Si tiene cualquier duda sobre cómo funciona Kymriah o por qué le han recetado este medicamento, pregunte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Kymriah

No debe recibir Kymriah

- si es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que pudiera ser alérgico, pida consejo a su médico
- si no puede recibir quimioterapia reductora de linfocitos, que reduce el número de glóbulos blancos de su sangre

Advertencias y precauciones

Kymriah se elabora a partir de sus propios glóbulos blancos y solo debe administrársele a usted.

Los pacientes tratados con Kymriah pueden desarrollar nuevos tipos de cáncer. Se han notificado casos de pacientes que desarrollan cáncer, empezando por un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos T, después del tratamiento con Kymriah y medicamentos similares. Consulte a su médico si experimenta cualquier nueva inflamación de las glándulas (ganglios linfáticos) o cambios en la piel, como nuevas erupciones o bultos.

Se le pedirá que se inscriba en un registro durante al menos 15 años para comprender mejor los efectos a largo plazo de Kymriah.

Antes de que le administren Kymriah debe decir a su médico si:

- Ha recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas en los últimos 4 meses. Su médico comprobará si tiene signos o síntomas de enfermedad del injerto contra el receptor. Esto sucede cuando las células trasplantadas atacan su cuerpo, causando síntomas como erupción, náuseas, vómitos, diarreas y sangre en heces.
- Tiene problemas pulmonares, de corazón o de presión arterial (baja o alta).
- Observa que los síntomas del cáncer empeoran. Si tiene leucemia, esto sería fiebre, sensación de debilidad, encías sangrantes, hematomas. Si tiene linfoma, esto sería fiebre inexplicable, sudores nocturnos, pérdida de peso repentina.
- Tiene una infección. Debe tratarse la infección antes de la perfusión de Kymriah.
- Ha tenido hepatitis B, hepatitis C o infección del virus de inmunodeficiencia humano (VIH).
- Está embarazada, cree que pudiera estar embarazada, o planea quedarse embarazada (vea las secciones “Embarazo y lactancia” y “Anticoncepción para mujeres y hombres” a continuación).
- Se vacunó en las 6 semanas anteriores o tiene planeado vacunarse en los siguientes meses.

Si lo anterior le aplicara (o no estuviera seguro), hable con su médico antes de que le administren Kymriah.

Pruebas y exploraciones

Antes de la administración de Kymriah su médico le:

- Explorará sus pulmones, el corazón y la presión arterial.
- Buscará signos de infección; cualquier infección se debe tratar antes de que le administren Kymriah.
- Comprobará si su linfoma o leucemia ha empeorado.
- Mirará si tiene signos de enfermedad del injerto contra el receptor que podría aparecer después de un trasplante.
- Comprobará su ácido úrico en sangre y las células cancerígenas que tiene en sangre. Esto indicará si es posible que desarrolle una enfermedad llamada síndrome de lisis tumoral. Podrían administrarle unos medicamentos para prevenir esta enfermedad.
- Comprobará si tiene infección de hepatitis B, hepatitis C o VIH.

Tras la administración de Kymriah

Informe a su médico o enfermera inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- Fiebre, que podría ser un síntoma de una infección. Su médico comprobará regularmente el recuento sanguíneo ya que podría disminuir el número de células sanguíneas y el de otros componentes sanguíneos.
- Tómese la temperatura dos veces al día durante 3-4 semanas desde la administración de Kymriah. Si su temperatura se eleva, vaya al médico inmediatamente.
- Alteración o disminución de la conciencia, delirio, ansiedad, mareos, temblores, dolor de cabeza, confusión, agitación, convulsiones, dificultad para hablar y comprender, y/o pérdida del equilibrio. Esto suele ocurrir durante las primeras 8 semanas después de la perfusión, pero también puede ocurrir después. Estos pueden ser síntomas de una condición llamada síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés).
- Cansancio extremo, debilidad y respiración entrecortada, que podría ser síntoma de carencia de glóbulos rojos.
- Sangrados o moratones frecuentes, que podrían ser síntomas de bajos niveles de células de la sangre como plaquetas.

Podría haber un efecto en los resultados de algunos tipos de prueba para VIH – pregunte a su médico sobre ello.

Tras haber recibido Kymriah, su médico le controlará el recuento sanguíneo de forma regular porque podría experimentar una disminución en el número de células sanguíneas y de otros componentes de la sangre.

No done sangre, ni órganos, ni tejidos, ni células.

Niños y adolescentes

- Existe muy poca experiencia con Kymriah en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.
- No se recomienda Kymriah ni en niños ni en adolescentes menores de 18 años para tratar LBDCG. Esto se debe a que hay muy poca experiencia en el tratamiento del linfoma no Hodgkin en este grupo de edad.
- No debe utilizarse Kymriah ni en niños ni adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de LF. Esto se debe a que no se ha estudiado Kymriah en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Kymriah

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluido los medicamentos sin receta. Esto se debe a que otros medicamentos pueden tener efecto en la manera de cómo funciona Kymriah.

En particular, no le deben administrar ciertas vacunas llamadas vacunas vivas:

- 6 semanas antes de que le administren un ciclo corto de quimioterapia (llamada quimioterapia reductora de linfocitos), que prepara su cuerpo para las células de Kymriah.
- durante su tratamiento con Kymriah.
- después de su tratamiento hasta que se haya recuperado su sistema inmunitario.

Hable con su médico si necesita ser vacunado.

Antes de que le administren Kymriah, informe a su médico o enfermera si está tomando otros medicamentos que puedan debilitar su sistema inmunitario tales como los corticoides, ya que estos medicamentos podrían interferir con el efecto de Kymriah.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento. Esto se debe a que no se conoce el efecto de Kymriah sobre las mujeres embarazadas o en lactancia y podría ser perjudicial para el feto/bebé.

- Si se queda embarazada o quiere quedarse embarazada después del tratamiento con Kymriah, hable con su médico inmediatamente.
- Antes de que empiece el tratamiento se le realizará una prueba de embarazo. Solo podrán administrarle Kymriah si el resultado muestra que no está embarazada.

Anticoncepción para mujeres y hombres

Si usted ha recibido Kymriah debe hablar con el médico que le ha tratado sobre embarazos.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse confusos, tener problemas tales como alteración o disminución de la conciencia, confusión o convulsiones (ataques) tras recibir Kymriah. Por ello no conduzca, ni utilice máquinas o participe en actividades que le requieran estar en alerta en las 8 semanas después de la perfusión.

Kymriah contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO), dextrano 40 y potasio

Este medicamento contiene de 24,3 mg a 121,5 mg de sodio (principal componente de la sal de mesa/cocina) por dosis. Esto equivale a 1 al 6 % de la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Este medicamento contiene dextrano 40 y DMSO (sustancias utilizadas para preservar las células congeladas), que puede a veces causar dificultad para respirar y/o mareos (posibles síntomas de reacciones de alergia o hipersensibilidad graves). Usted estará en observación durante la perfusión. Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente, exento de potasio.

3. Cómo se administra Kymriah

Kymriah siempre se lo administrará su médico en un centro de tratamiento cualificado.

Extraer sangre para hacer Kymriah

Kymriah está fabricado con sus propios glóbulos blancos.

- Su médico le extraerá sangre utilizando un catéter que se coloca en su vena (un procedimiento llamado leucaféresis). Le extraeran algunos glóbulos blancos de su sangre y el resto se le devolverán por vena. Esto puede llevar de 3 a 6 horas y podría ser necesario repetirlo.
- Sus glóbulos blancos son congelados y enviados para fabricarle Kymriah. La fabricación de Kymriah suele tardar unas 3 a 4 semanas, pero puede variar.

- Kymriah es un medicamento que se fabrica específicamente para usted.
- Antes de que le administren Kymriah, puede que su médico le administre un tipo de tratamiento llamado quimioterapia reductora de linfocitos durante unos días para preparar su cuerpo.

Tratamiento para el cáncer mientras se fabrica Kymriah

Durante el periodo que Kymriah se está fabricando puede que su leucemia o linfoma empeore y su médico podría decidir utilizar un tratamiento adicional (llamado “tratamiento puente”) para estabilizar el cáncer evitando que las células cancerígenas se multipliquen. Este tratamiento podría provocar efectos adversos que podrían ser graves o poner su vida en peligro. Su médico le informará de los posibles efectos adversos de este tratamiento.

Otros medicamentos administrados justo antes del tratamiento con Kymriah

De 30 a 60 minutos antes de que le administren Kymriah le darán otros medicamentos. Esto es para ayudarle a prevenir las reacciones de la perfusión y la fiebre. Estos otros medicamentos podrían ser:

- Paracetamol
- Un antihistamínico como la difenhidramina.

Cómo se administra Kymriah

- Su médico comprobará que los datos identificativos del paciente en la bolsa para perfusión de Kymriah coinciden con usted.
- Su médico le administrará Kymriah por perfusión, lo que significa que le pondrán un goteo a través de un tubo colocado en vena. Esto suele tardar menos de 1 hora. Durante la perfusión su médico comprobará si tiene problemas al respirar o tiene mareos (posibles síntomas de una reacción alérgica).
- Kymriah es un tratamiento de una única administración.

Después de la administración de Kymriah

- Planee quedarse cerca del hospital (a no más de 2 horas de viaje) donde le han tratado por lo menos durante las 4 semanas después de que le hayan administrado Kymriah. Durante la primera semana después del tratamiento, su médico podría recomendarle que regrese al hospital de 2 a 3 veces, o con mayor frecuencia. Esto es para que su médico pueda comprobar que su tratamiento está funcionando y pueda ayudarle en caso de que tuviera algún efecto adverso.

Si falta a una cita

Si falta a una cita, llame a su médico o al centro de tratamiento lo antes posible para concertar otra cita.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes efectos adversos después de que le hayan administrado la perfusión de Kymriah. Normalmente aparecen en las 8 semanas después de la perfusión, pero también pueden aparecer más tarde:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- fiebre alta y escalofríos pueden ser síntomas de una enfermedad grave llamada síndrome de liberación de citoquinas que puede amenazar la vida o resultar mortal. Otros síntomas del síndrome de liberación de citoquinas son dificultad al respirar, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, fatiga, dolor muscular, dolor en las articulaciones, hinchazón, presión arterial baja, latidos acelerados, dolor de cabeza, insuficiencia cardíaca, pulmonar y renal y daño hepático. Estos síntomas casi siempre aparecen en los primeros 14 días después del tratamiento con Kymriah, pero en algunos pacientes también pueden desarrollarse más tarde.

- problemas como alteraciones del pensamiento o disminución de la conciencia, pérdida de contacto con la realidad, confusión, agitación, convulsiones, dificultad al hablar y de comprensión oral, dificultad al caminar. Estos podrían ser síntomas de una enfermedad llamada síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés). Estos síntomas aparecen principalmente durante las primeras 8 semanas después del tratamiento con Kymriah, pero en algunos pacientes también pueden aparecer más tarde.
- sensación de calor, fiebre, escalofríos o temblores, dolor de garganta o llagas en la boca, podrían ser signos de una infección. Algunas infecciones pueden amenazar la vida o resultar mortales.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- destrucción rápida de las células tumorales que causa la liberación de su contenido al torrente sanguíneo. Esto puede interferir con el funcionamiento de varios órganos del cuerpo, especialmente los riñones, el corazón y el sistema nervioso (síndrome de lisis tumoral)

Otros posibles efectos adversos

A continuación, se enumeran otros posibles efectos adversos. Si estos efectos adversos se hicieran intensos o graves, informe inmediatamente a su médico.

Muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Palidez, debilidad, dificultad para respirar debido al bajo número de glóbulos rojos o la poca hemoglobina
- Sangrados o hematomas excesivos o prolongados debido al bajo número de plaquetas
- Fiebre con recuentos de glóbulos blancos muy bajos
- Un mayor riesgo de infecciones debido al número tan bajo de glóbulos blancos
- Infecciones frecuentes y persistentes debido a la disminución de anticuerpos en sangre
- Debilidad, ritmo cardíaco anormal, debido a los niveles anormalmente bajos de sales de fósforo, potasio en la sangre
- Niveles elevados de enzimas hepáticas o de creatinina en sangre que muestran que el hígado o los riñones no funcionan correctamente
- Presión arterial alta
- Respiración entrecortada, dificultad para respirar, respiración rápida
- Tos
- Dolor abdominal, estreñimiento
- Dolor en los huesos y de espalda
- Erupción cutánea
- Tobillos hinchados, hinchazón de las extremidades y de la cara

Frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre, malestar, agrandamiento del hígado, color amarillo de la piel y los ojos, recuento bajo de células sanguíneas debido a la activación inmunitaria grave
- Mareos o desmayos, enrojecimiento, erupción, picor, fiebre, falta de aliento o vómitos, dolor abdominal, diarrea debido a una reacción a la perfusión
- Erupción, náuseas, vómitos, diarrea incluyendo heces con sangre (posibles síntomas de la enfermedad del injerto contra el receptor que sucede cuando las células trasplantadas atacan a sus células)
- Dolor en las articulaciones debido a los niveles elevados de ácido úrico
- Resultados analíticos sanguíneos anormales (niveles elevados de: fósforo, potasio, calcio y sodio, d-dímero de fibrina, ferritina sérica; niveles bajos de una proteína de la sangre llamada albúmina, sodio, magnesio)
- Convulsiones, ataques (ataques epilépticos)
- Espasmos musculares/calambres debido a los niveles anormalmente bajos de sales de calcio
- Movimientos incontrolados involuntarios
- Sacudidas involuntarias del cuerpo, dificultad para escribir, dificultad para expresar pensamientos verbalmente, problemas de atención, somnolencia
- Hormigueo o entumecimiento, dificultad de movimiento por daño en nervios

- Visión disminuida
- Sed, baja producción de orina, orina oscura, piel seca y enrojecida, irritabilidad (posibles síntomas de niveles elevados de azúcar en la sangre)
- Pérdida de peso
- Dolor de nervios
- Ansiedad, irritabilidad
- Estado grave de confusión
- Dificultad para dormir
- Falta de aliento, dificultad respiratoria al acostarse, hinchazón de pies y piernas (posibles síntomas de insuficiencia cardíaca), latidos rápidos e irregulares, parada del latido del corazón
- Hinchazón y dolor debido a coágulos de sangre
- Hinchazón debido al derrame de los vasos sanguíneos a los tejidos adyacentes
- Hinchazón y molestias (distensión abdominal) debido a una acumulación de líquidos en el abdomen
- Sequedad de boca, dolor en la boca, sangrados bucales
- Color amarillo de la piel y los ojos debido a niveles anormalmente elevados de bilirrubina
- Picor
- Sudoración excesiva, sudores nocturnos
- Síntomas gripales
- Fallo multiorgánico
- Líquido en los pulmones
- Congestión nasal
- Defecto en la coagulación de la sangre (coagulopatía, aumento del índice internacional normalizado, tiempo de protombina prolongado, fibrinógeno disminuido, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Resultados anormales de los análisis de sangre (niveles elevados de magnesio)
- Debilidad o parálisis de las extremidades o cara, dificultad para hablar (posibles síntomas de un ictus como resultado de la disminución en el riego sanguíneo)
- Calor y enrojecimiento de la piel
- Tos que produce flemas o algunas veces con sangre, fiebre, falta de aliento o dificultad para respirar.
- Dificultad para controlar los movimientos

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Un nuevo tipo de cáncer que comienza en un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos T (neoplasia secundaria de origen de células T)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Dificultad para respirar o mareo (posibles síntomas de una reacción alérgica)
- Debilidad o entumecimiento de brazos y piernas, empeoramiento o pérdida de visión, tener pensamientos fijos e irracionales que no son compartidos por otros, dolor de cabeza, deterioro de la memoria o del pensamiento, comportamiento inusual

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kymriah

La siguiente información está destinada únicamente a médicos.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la bolsa de perfusión después de EXP.

Conservar y transportar a ≤ -120 °C. No descongele el producto hasta que vaya a ser utilizado.

No utilice este medicamento si la bolsa de perfusión estuviera dañada o gotea.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kymriah

- El principio activo es tisagenlecleucel. Cada bolsa de perfusión de Kymriah contiene una dispersión de células de tisagenlecleucel genéticamente modificadas para expresar un receptor de antígeno quimérico anti CD19 (linfocitos T positivos para CAR viables) a una concentración dependiente del lote de linfocitos T autólogos. 1 o más bolsas contiene un total de $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ de linfocitos T-CAR + viables.
- Los demás componentes son glucosa, cloruro de sodio, solución de albúmina humana, dextrano 40 para inyectables, dimetilsulfóxido, gluconato sódico, acetato sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, N-acetil triptofanato sódico, caprilato sódico, aluminio, agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2, “Kymriah contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO), dextrano 40 y sodio”.

Este medicamento contiene células de origen humano.

Aspecto de Kymriah y contenido del envase

Kymriah es una dispersión de células para perfusión. Se suministra en bolsas de perfusión que contienen una dispersión de células, incolora ligeramente amarillenta de aspecto turbio hacia clara. Cada bolsa contiene de 10 ml a 50 ml de dispersión.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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 52 111

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Kymriah debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Kymriah deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

Antes de la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en las bolsas de infusión de Kymriah y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en la documentación específica de lote que acompaña al medicamento.

Se debe coordinar el tiempo de descongelación y perfusión de Kymriah. Se debe confirmar la hora de la perfusión con anticipación y ajustar la descongelación, de modo que Kymriah esté disponible cuando el receptor esté listo. Una vez Kymriah se haya descongelado y se encuentre a temperatura ambiente (20 °C-25 °C), se ha de administrar en 30 minutos para mantener la máxima viabilidad del producto, incluyendo cualquier interrupción que pudiera suceder durante la perfusión.

Inspección y descongelación de las bolsas de perfusión

No descongele el producto hasta que vaya a ser utilizado.

La bolsa de perfusión debe colocarse dentro de una segunda bolsa estéril durante la descongelación para proteger las conexiones de contaminación y en el caso improbable de que existieran fugas, evitar derrames. Kymriah se ha de descongelar a 37 °C utilizando un baño caliente o bien un método seco hasta que no se observe hielo en la bolsa de perfusión. Después de que se haya descongelado completamente se debe retirar la bolsa del dispositivo de descongelación y almacenarlo a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) hasta el momento de la perfusión. Si se hubiera recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento (consulte el certificado de lote para el número de bolsas que constituyen una dosis), la siguiente bolsa solo se debe descongelar después de que el contenido de la anterior bolsa haya sido perfundida.

Kymriah no debe ser manipulado. Es decir, Kymriah **no** se puede lavar (centrifugarse ni resuspenderse en nuevos medios) antes de la perfusión.

Se debe inspeccionar la(s) bolsa(s) de perfusión de roturas o grietas. Si la bolsa de perfusión parece haber sufrido daños o presenta fugas, no debe perfundirse y ésta se debe eliminar de acuerdo a los procedimientos locales para el manejo de residuos biológicos.

Administración

Kymriah perfusión intravenosa debe ser administrado por un profesional sanitario experimentado en pacientes inmunodeprimidos y preparado para manejar una anafilaxia. En caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), asegúrese que haya al menos una dosis de tocilizumab y un equipo de asistencia urgente antes de la perfusión. El centro de tratamiento debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab un plazo de 8 horas. En el caso excepcional que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegurar que en el centro hay disponibles medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas.

La identidad del paciente ha de coincidir con los datos identificativos de paciente de la bolsa de perfusión. Kymriah está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes.

Kymriah se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando tubos intravenosos sin látex, sin un filtro reductor de leucocitos, a aproximadamente 10 a 20 ml por minuto por flujo de gravedad. Se debe perfundir todo el contenido de la(s) bolsa(s) de perfusión. Se debe utilizar una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para inyectables para cebar el tubo antes de la perfusión y para después, enjuagarlo. Cuando se haya perfundido todo el contenido de Kymriah, se debe enjuagar la bolsa de perfusión con 10 a 30 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para inyectables para asegurar que se perfunde al paciente todas las células posibles.

Si el volumen de Kymriah a administrar es ≤ 20 ml puede utilizarse el bolo intravenoso como método alternativo de administración.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Kymriah deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Kymriah (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.