

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 x 10⁶ a 6,0 x 10⁸ células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Kymriah es un tratamiento inmunocelular que contiene tisagenlecleucel, que consiste en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR, por sus siglas en inglés).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de etilenvinilacetato (EVA) de Kymriah contiene células de tisagenlecleucel en dispersión en un lote dependiente de la concentración de las células T autólogas genéticamente modificadas que expresan un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viables) (ver sección 4.2).

La concentración de las células T CAR-positivas viables depende de la indicación y del peso corporal (para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda [LLA] de células B). La composición celular y el número final de células es diferente entre cada lote de cada paciente. Además de las células T, también pueden estar presentes células *Natural Killer* (NK). La información cuantitativa de las células T CAR-positivas viables/ml y del número total de células en el producto se indica en la etiqueta del lote específico para cada paciente.

1 o más bolsas de perfusión que contienen un total de 1,2 x 10⁶ a 6 x 10⁸ de células T CAR positivas viables.

Excipiente 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.

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 tras 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 en la administración y manejo de pacientes tratados con Kymriah. Antes de la perfusión se debe asegurar la disponibilidad del medicamento tocilizumab para cada paciente y un equipo de emergencias para utilizar en el caso de síndrome de liberación de citoquinas. El centro debe tener accesibilidad a dosis adicionales de tocilizumab en 8 horas.

Kymriah es solo para uso autólogo (ver sección 4.4). La fabricación y liberación de Kymriah suele tardar unas 3-4 semanas.

Posología

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

- Para paciente de 50 kg o menos: 0,2 a 5,0 x 10⁶ de células T CAR-positivas viables/kg de peso corporal.
- Para paciente de más de 50 kg: 0,1 a 2,5 x 10⁸ de células T CAR-positivas viables (no basado en el peso).

Dosis para pacientes adultos con LBDCG

- 0,6 a 6 x 10⁸ células T CAR-positivas viables (no basado en el peso).

Condiciones del pre-tratamiento (quimioterapia de linfodeplección)

Se recomienda administrar una quimioterapia de linfodeplección previamente a la perfusión de Kymriah a no ser que el recuento de glóbulos blancos una semana antes de la perfusión sea ≤ 1.000 células/ μ l.

Se recomienda administrar Kymriah de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodeplección. Antes de iniciar el tratamiento de linfodeplección se ha de confirmar la disponibilidad de Kymriah. Si hubiera un retraso de más de 4 semanas entre la finalización de la quimioterapia de linfodeplección y la perfusión, y el recuento de glóbulos blancos fuera > 1.000 células/ μ l, el paciente deberá recibir de nuevo la quimioterapia de linfodeplección para poder recibir el tratamiento con Kymriah.

LLA de células B

La quimioterapia de linfodeplección 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 de linfodeplección, 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

El tratamiento recomendado para la quimioterapia de linfodeplección 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 de linfodeplección, entonces debería seguir el siguiente tratamiento:

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

Si el recuento de glóbulos blancos del paciente es ≤ 1.000 células/ μ l en la semana anterior a la perfusión de Kymriah podría omitirse la quimioterapia de linfodeplección.

Pre-medicación

Para minimizar las posibles reacciones agudas debidas a la perfusión, se recomienda tratar a los pacientes con paracetamol y difenhidramina u otro antihistamínico H1 aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de Kymriah. 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).

Monitorización tras la perfusión

- Se debe monitorizar diariamente a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de posibles signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas, reacciones neurológicas y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización del paciente tras la perfusión o ante los primeros signos/síntomas de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y/o reacciones neurológicas
- Tras los primeros 10 días tras la perfusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio médico.
- 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

Población pediátrica

LLA de células B: No se han realizado estudios formales en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.

LBDCG: 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.

Pacientes de edad avanzada

LLA de células B: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Kymriah en esta población.

LBDCG: 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.

Forma de administración

Kymriah es solo de uso intravenoso.

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

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Los profesionales sanitarios que manejen Kymriah deben tomar las precauciones necesarias (ponerse guantes y gafas) para evitar la transmisión de posibles enfermedades infecciosas como para cualquier material de origen humano.

Preparación para la perfusión

Antes de la perfusión de Kymriah, ha de confirmarse que la identidad del paciente coincide con la información única del paciente de la(s) bolsa(s) de perfusión.

Se debe coordinar el tiempo de descongelación con la perfusión de Kymriah. Por favor, ver sección 6.6 para ver más detalles sobre la inspección y descongelación de la bolsa de perfusión. El comienzo de la perfusión debe confirmarse por adelantado, y ha de ajustarse a la descongelación para que Kymriah esté listo para la perfusión cuando el destinatario esté preparado. 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.

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. Debe perfundirse todo el contenido de la(s) bolsa(s). Se debe utilizar una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para inyectables para cebar el tubo antes de la perfusión y enjuagarlo después de la perfusión. 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 sódico 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.

Para precauciones especiales sobre la eliminación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia de linfodeplección.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se debe conservar el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado durante un periodo de 30 años.

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados con el tratamiento con Kymriah, 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 huésped (EICH) activa.
- Empeoramiento clínico significativo de la carga leucémica o progresión rápida del linfoma tras la quimioterapia de linfodeplección.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Kymriah no deben donar sangre, ni órganos, ni tejidos, o células.

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, que incluye muerte o reacciones que podrían ser potencialmente mortales (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos, el síndrome de liberación de citoquinas aparece entre los días 1 y 10 (mediana de inicio de 3 días) después de la perfusión de Kymriah. La mediana de tiempo de resolución del síndrome de liberación de citoquinas fue de 8 días.

Los síntomas del síndrome de liberación de citoquinas podrían ser fiebre alta, escalofríos, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, diaforesis, erupción, anorexia, fatiga, dolor de cabeza, hipotensión, disnea, taquipnea e hipoxia. Pueden observarse también alteraciones orgánicas como insuficiencia cardíaca y arritmia, 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 síndrome de liberación de citoquinas, coagulación intravascular diseminada (CID), con bajos niveles de fibrinógeno, síndrome de fuga capilar, síndrome de activación macrofágica (SAM) y linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). Estos signos y síntomas deben vigilarse bien en los pacientes, incluida la fiebre.

Los factores de riesgo del síndrome de liberación de citoquinas 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 tras la quimioterapia de linfodeplección, infección activa e inicio precoz de la fiebre o del síndrome de liberación de citoquinas tras 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.

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

El síndrome de liberación de citoquinas solo debe manejarse de acuerdo al cuadro clínico siguiendo el algoritmo incluido en la Tabla 1. Algoritmo para el manejo de síndrome de liberación de citoquinas. Se han administrado tratamientos anti-IL-6 como tocilizumab para síndrome de liberación de citoquinas leves o graves asociados a Kymriah. 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 caso de una emergencia potencialmente mortal podrían administrarse corticoides. Tisagenlecleucel continúa expandiéndose y persiste tras 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 síndrome de liberación de citoquinas asociado a Kymriah.

Tabla 1 Algoritmo para el manejo del síndrome de liberación de citoquinas

Gravedad del síndrome de liberación de citoquinas	Manejo
<i>Síndrome prodómico</i> Fiebre de grado bajo, fatiga, anorexia	Observación del paciente; descartar una infección; administrar antibióticos según guías locales si hubiese neutropenia febril; administración de tratamiento de soporte.
<i>Síndrome de liberación de citoquinas que requiere una intervención moderada – presenta uno o más de los siguientes síntomas:</i> – Fiebre alta – Hipoxia – Hipotensión moderada	Administración de antipiréticos, oxígeno, hidratación endovenosa y/o vasopresores según necesidad.
<i>Síndrome de liberación de citoquinas que requiere una intervención moderada o agresiva – presenta uno o más de los siguientes síntomas</i> – Inestabilidad hemodinámica a pesar de hidratación endovenosa y vasopresores de soporte – Empeoramiento de la dificultad respiratoria, incluyendo infiltrados pulmonares, aumento los requerimientos de oxígeno incluido oxigenoterapia de alto flujo y/o necesidad de ventilación mecánica – Rápido deterioro clínico	<ul style="list-style-type: none">• Administración de una dosis alta o múltiples de vasopresores, oxígeno, ventilación mecánica y/o otros cuidados de soporte según necesidad.• Administración de tocilizumab.<ul style="list-style-type: none">- Peso del paciente menor de 30 kg: 12 mg/kg intravenoso durante 1 hora- Peso del paciente ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenoso durante 1 hora (dosis máxima de 800 mg) <p>Repetir la administración de tocilizumab según necesidad con un intervalo mínimo de 8 horas en caso de que no hubiera mejoría clínica.</p> <p>Si no hubiese respuesta con la segunda dosis de tocilizumab, considerar una tercera dosis de tocilizumab o buscar otras medidas alternativas de tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas.</p> <p>Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none">• Si no existiera mejoría con la primera dosis de tocilizumab en 12 a 18 horas, o empeoramiento en cualquier momento, administrar 2 mg/kg metilprednisolona como dosis inicial, después 2 mg/kg al día hasta que no se necesiten ni vasopresores ni oxígeno, luego disminuir.

Reacciones adversas neurológicas

Los efectos neurológicos, 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 tras la perfusión de Kymriah y fueron transitorios. La mediana de tiempo de aparición de los primeros eventos neurológicos fue de 8 días en LLA de células B y 6 días en LBDCG. La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 7 días en LLA de células B y de 13 días en LBDCG. 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. En el caso de efectos neurológicos, se debe diagnosticar y manejar al paciente dependiendo de la enfermedad subyacente y de acuerdo a las guías locales.

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, 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.

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 de linfodeplección 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 tras el tratamiento con Kymriah se resolvieron por debajo de grado 2 en los tres meses posteriores al tratamiento. 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 secundarias

Los pacientes tratados con Kymriah podrían desarrollar neoplasias secundarias o presentar recaídas de su enfermedad. Se les debe monitorizar durante toda la vida para detectar neoplasias 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 EICH. 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. La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede suceder en pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B y podría acabar en una hepatitis fulminante, en fallo hepático y en muerte.

Tratamiento previo con tratamiento anti-CD19

Hay muy poca experiencia de administración de Kymriah en pacientes expuestos previamente a un tratamiento dirigido anti CD19. No se recomienda Kymriah en pacientes con leucemia CD19 negativa que hayan recaído tras un tratamiento previo anti CD19.

Interferencia con las pruebas serológicas

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.

Contenido en sodio y potasio

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

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

Contenido en dextrano 40 y dimetil sulfóxido (DMSO)

Este medicamento contiene 11 mg de dextrano 40 y 82,5 mg de dimetil sulfóxido (DMSO) por ml. Estos excipientes se conocen por su capacidad para causar reacciones anafilácticas tras una administración parenteral. Se debe prestar mayor atención durante los primeros minutos de la perfusión en los pacientes que nunca hayan sido expuestos a dextrano ni a DMSO.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos de interacción con tisagenlecleucel. No se ha estudiado formalmente la administración conjunta con medicamentos que inhiben la función de las células 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 las células T CAR. No se ha estudiado la administración conjunta de medicamentos que se sepa que estimulan la función de las células 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. No se recomienda la vacunación con vacunas vivas en las 6 semanas previas a iniciar la quimioterapia de linfodeplección, durante el tratamiento con Kymriah y hasta la recuperación inmunológica tras el tratamiento con Kymriah.

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 de linfodeplección para saber si es necesario que los pacientes que reciban una quimioterapia de linfodeplección, 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 Kymriah en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con Kymriah para determinar si puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Se desconoce si Kymriah 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 Kymriah 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 en las 8 semanas tras la perfusión.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad se hizo sobre 194 pacientes (pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B y LBDCG) que recibieron Kymriah en los dos estudios clínicos pivotaes multicéntricos.

LLA de células B

Las reacciones adversas descritas en esta sección provienen de 79 pacientes perfundidos con Kymriah del estudio clínico pivotal multicéntrico CCTL019B2202.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron síndrome de liberación de citoquinas (77%), infecciones (73%), hipogammaglobulinemia (53%), pirexia (42%) y disminución del apetito (38%).

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes fueron disminución de glóbulos blancos (100%), de hemoglobina (100%), de neutrófilos (100%), de linfocitos (100%) y de plaquetas (97%).

Las reacciones de grados 3 y 4 fueron notificadas en el 89% de los pacientes. La reacción adversa no hematológica de grados 3 y 4 más frecuente fue el síndrome de liberación de citoquinas (48%).

Las anomalías hematológicas de laboratorio más frecuentes de grados 3 y 4 fueron la disminución de glóbulos blancos (97%), de linfocitos (96%), de neutrófilos (95%), de plaquetas (77%) y de hemoglobina (48%).

En las primeras 8 semanas tras la perfusión (82% 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 (51% 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 reacciones adversas 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 hematológicas de laboratorio 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 tras 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%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en 79 y 115 pacientes de los estudios clínicos pivotaes multicéntricos en marcha (CCTL019B2202 y CCTL019C2201). Las reacciones adversas de estos estudios clínicos (Tabla 2) se enumeran de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase del sistema orgánico, 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 no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas del medicamento observadas en los estudios clínicos

Reacciones adversas del medicamento (clasificación de órganos del sistema MedDRA)	Estudios B2202 (N=79) + C2201 (N=115)		
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones ¹⁾	Infecciones – patógenos inespecíficos Infecciones virales Infecciones bacterianas Infecciones fúngicas		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Hemorragia ²⁾ Neutropenia febril Neutropenia Trombocitopenia	Linfocitosis hemofagocítica Leucopenia Pancitopenia Coagulopatía Linfopenia	Aplasia de células B
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas Hipogammaglobulinemia ³⁾	Reacciones relacionadas con la perfusión Enfermedad del injerto contra el huésped	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipomagnesemia Hipocalcemia	Hipoalbuminemia Hiperglucemia Hiponatremia Hiperuricemia Sobrecarga de líquidos Hipercalcemia Síndrome lisis tumoral Hipercalemia Hiperfosfatemia Hipernatremia Hiper magnesemia	
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Delirios ⁴⁾ Trastornos del sueño ⁵⁾		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ⁶⁾ Encefalopatía ⁷⁾	Mareos ⁸⁾ Neuropatía periférica ⁹⁾ Temblor ¹⁰⁾ Alteración motora ¹¹⁾ Convulsiones ¹²⁾ Alteraciones del habla ¹³⁾ Neuralgias ¹⁴⁾ Ataxia ¹⁵⁾	Infarto cerebral isquémico
Trastornos oculares		Alteración de la vista ¹⁶⁾	
Trastornos cardíacos	Arritmia ¹⁷⁾	Insuficiencia cardíaca ¹⁸⁾ Paro cardíaco	
Trastornos vasculares	Hipotensión ¹⁹⁾ Hipertensión	Trombosis ²⁰⁾ Síndrome de fuga capilar	Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ²¹⁾ Disnea ²²⁾ Hipoxia	Dolor orofaríngeo ²³⁾ Edema pulmonar ²⁴⁾ Congestión nasal Derrame pleural Taquipnea Síndrome de distrés respiratorio aguda	Infiltrados pulmonares
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal ²⁵⁾	Estomatitis Distensión abdominal Sequedad de boca Ascitis	

Trastornos hepato biliares		Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ²⁶⁾	Prurito Eritema Hiperhidrosis Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Mialgia Dolor musculoesquelético	
Trastornos renales y urinarios	Alteración renal aguda ²⁷⁾		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Fatiga ²⁸⁾ Edema ²⁹⁾ Dolor ³⁰⁾ Escalofríos	Síntomas gripales Astenia Síndrome de fallo multiorgánico	
Exploraciones complementarias	Disminución de linfocitos* Disminución de glóbulos blancos* Disminución de hemoglobina* Disminución de neutrófilos* Disminución de plaquetas* Aumento de aspartato aminotransferasa	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de bilirrubina sanguínea Disminución de peso Aumento de la ferritina sérica Disminución del fibrinógeno sanguíneo Aumento del cociente internacional normalizado Aumento del dímero-d de fibrina Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada Aumento de fosfatasa alcalina sanguínea Prolongación del tiempo de protrombina	

- 1) Las infecciones e infestaciones presentadas se indican bajo una denominación genérica.
- 2) Las hemorragias incluyen hemorragias anales, sangre en orina presente, hemorragias en el lugar del catéter, hemorragias cerebrales, hemorragias conjuntivales, contusión, cistitis hemorrágica, hemorragias de úlceras duodenales, coagulación intravascular diseminada, epistaxis, contusión en el ojo, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematoquecia, hemartrosis, hematemesis, hematuria, hemoptisis, hemorragia del intestino grueso, melena, menorragia, hemorragia bucal, hematoma peritoneal, petequia, hemorragia de la faringe, hemorragia post-procedural, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia retinal, hematoma traumático, hemorragia tumoral, hemorragia de la parte superior del intestino y hemorragia vaginal.
- 3) Hipogammaglobulinemia incluye disminución de las inmunoglobulinas, de la inmunoglobulina A sanguínea, de la inmunoglobulina G sanguínea, de la inmunoglobulina M sanguínea, inmunodeficiencia, inmunodeficiencia común variable e hipogammaglobulinemia.
- 4) Los delirios incluyen agitación, delirios, alucinaciones, alucinaciones visuales, irritabilidad e inquietud.
- 5) Las alteraciones del sueño incluyen alteraciones del sueño, insomnio y pesadillas.
- 6) La cefalea incluye dolor de cabeza y migraña.
- 7) La encefalopatía incluye bajo nivel de conciencia, cambios del estado mental, automatismo, trastornos cognitivos, síndrome confusional, trastornos de atención, encefalopatía, somnolencia, letargo, daños de memoria, encefalopatía metabólica y pensamientos anormales.
- 8) Los mareos incluyen mareos, pre-síncope y síncope.
- 9) La neuropatía periférica incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, hiperestesia e hipoestesia.
- 10) El temblor incluye disquinesias y temblores.
- 11) Las disfunciones motoras incluyen espasmos musculares, fasciculaciones, mioclono y miopatía.
- 12) Las convulsiones incluyen convulsiones, convulsiones tónico clónicas generalizadas y estados epilépticos.
- 13) Las alteraciones del habla incluyen alteraciones del habla, disartria y afasia.
- 14) Las neuralgias incluyen neuralgias y ciática.
- 15) La ataxia incluye ataxia y disimetría.
- 16) La alteración de la vista incluye visión borrosa y alteraciones de la vista.

17)	Las arritmias incluyen fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y taquicardia y extrasístoles ventriculares.
18)	La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca y disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción del ventrículo derecho.
19)	La hipotensión incluye hipotensión e hipotensión ortostática.
20)	La trombosis incluye trombosis venosa profunda, embolismo, embolismo pulmonar, trombosis, trombosis de vena cava y trombosis venosa.
21)	La tos incluye tos, tos productiva y síndrome de la tos de vías altas.
22)	La disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo, dificultad respiratoria e insuficiencia respiratoria.
23)	El dolor orofaríngeo incluye dolor en la boca y dolor orofaríngeo.
24)	El edema pulmonar incluye edema pulmonar agudo y edema pulmonar.
25)	El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y malestar abdominal.
26)	La erupción incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto erupción, erupción maculopapular, erupción papular y erupción con prurito.
27)	El daño renal agudo incluyen lesiones de riñón agudas, anuria, azotemia, alteraciones de la creatinina sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, fallo renal, disfunción tubular renal y necrosis tubular renal.
28)	La fatiga incluye fatiga y malestar.
29)	El edema incluye edema periférico, edema generalizado, edema localizado, edema facial e hinchazón periférica.
30)	El dolor incluye dolor y dolor en las extremidades.
*	La frecuencia se basa en los valores de laboratorio. Los pacientes se contabilizaban solo para el peor grado observado después del inicio.

Descripción de algunas reacciones adversas graves

Síndrome de liberación de citoquinas

En el estudio clínico en marcha con LLA en células B en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (N=79), las reacciones del síndrome de liberación de citoquinas se notificaron en el 77% de los pacientes (48% de grados 3 o 4). Ocurrieron dos muertes en los 30 días siguientes a la perfusión de tisagenlecleucel: un paciente murió por progresión de la leucemia en el contexto de un posible síndrome de liberación de citoquinas, y un paciente, que sufrió una hemorragia intracraneal que desarrolló en el contexto de un síndrome de liberación de citoquinas resuelto, síndrome compartimental abdominal, coagulopatía y fallo renal.

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).

El síndrome de liberación de citoquinas se clasificó de acuerdo a la escala de Penn 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.

Para el manejo del síndrome de liberación de citoquinas, ver sección 4.4 y Tabla 1.

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 48% de los pacientes tras la perfusión de Kymriah. La incidencia global (todos los grados) fue del 73% (57% inespecíficas, 38% víricas, 27% bacterianas, y 15% fúngicas) (ver sección 4.4). El 43% de los pacientes tuvo alguna infección en las 8 semanas tras 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 tras la perfusión de Kymriah.

Se ha observado neutropenia febril (de grados 3 o 4) en el 34% de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B y en el 17% de los pacientes con LBDCG. 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 (57%), de neutrófilos (54%), de linfocitos (44%) y de plaquetas (42%) y disminución de la hemoglobina (13%).

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%).

Reacciones adversas neurológicas

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

En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B ocurrieron manifestaciones de encefalopatía y delirios en el 39% de los pacientes (de los cuales, el 10% fueron de grados 3 o 4) en las 8 semanas tras 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 tras la perfusión de Kymriah.

Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en el 53% de los pacientes con LLA r/r y en el 17% de los pacientes con LBDCG 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 91,1%) y en pacientes adultos con LBDCG (C2201 93,9%).

Los anticuerpos anti-mCAR19 inducidos por el tratamiento se encontraron en el 40,5% de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA y en el 8,7% de los adultos con LBDCG. 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 las células T en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA ni en pacientes adultos con LBDCG r/r.

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 aplicable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos, código ATC: **no se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

Tisagenlecleucel es un tratamiento inmunocelular autólogo antineoplásico que implica la reprogramación de las células 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 las células 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 con LLA de células B en recaída o refractaria (r/r) se evaluó en un estudio pivotal (B2202, N=79) y dos de soporte (B2205J y B2101J) de un solo brazo y abiertos (160 pacientes en total de hasta 25 años de edad). 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) es un estudio fase II de un solo brazo, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda de células B r/r. Se incluyeron 97 pacientes, 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.

En la Tabla 3 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 que recibieron la perfusión de Kymriah también recibieron quimioterapia de linfodeplección tras la inclusión y previo a la perfusión de la dosis única de Kymriah (ver sección 4.2 para las condiciones de quimioterapia de linfodeplección).

Tabla 3 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 (%)		
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 principal 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 4. La TRG fue consistente en todos los subgrupos. Ocho pacientes que alcanzaron RC/RCi tras la perfusión de Kymriah recibieron un trasplante cuando estaban en remisión. Kymriah fue administrado por un centro de tratamiento cualificado para Kymriah en un entorno hospitalario y ambulatorio.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con los cuestionarios PedsQL™ y EQ-5D que completaron los pacientes mayores de 8 años (n=61). Entre los pacientes que respondieron (n=51), el cambio medio (SD) desde el inicio en la puntuación total PedsQL fue de 13,1 (13,45) en el mes 3, de 15,4 (16,81) en el mes 6 y de 25,0 (19,09) en el mes 12, y el cambio medio (SD) desde el inicio en la puntuación EQ-5D VAS fue de 16,0 (16,45) en el mes 3, de 15,3 (18,33) en el mes 6 y de 21,7 (17,14) en el mes 12, indicando una mejoría clínica significativa en la calidad de vida relacionada con la salud tras la perfusión de Kymriah.

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 tras 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.

Tabla 4 Estudio B2202: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B en recaída/refractaria

Variable principal	Pacientes incluidos N=97	Pacientes perfundidos N=79
Tasa de respuesta global (TRG)^{1,2}, n (%) 95% IC	65 (67,0) (56,7, 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1, 90,0) p<0,0001
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 (%) 95% IC	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=65	N=65
% probabilidad sin eventos a los 12 meses	66,3	66,3
% probabilidad sin eventos a los 18 meses	66,3	66,3
Mediana (meses) (95% IC)	No alcanzado (20,0, NE ⁹)	No alcanzado (20,0, NE)
Otras variables secundarias	N=97	N=79
Supervivencia global (SG) ⁸		
% probabilidad de supervivencia a los 12 meses	69,8	76,4
% probabilidad de supervivencia a los 24 meses	56,9	66,3
Mediana (meses) (95% IC)	No alcanzado (19,4, NE)	No alcanzado (28,2, 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=65). 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		

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 un estudio pivotal de un solo brazo, abierto. No se incluyeron en el estudio C2201 pacientes con linfoma de células B grandes rico en histiocitos/células 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.

El estudio pivotal (C2201) fue un estudio fase II de un solo brazo multicéntrico en pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario. De los 167 pacientes incluidos, 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.

En la Tabla 5 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 de linfodeplección antes de la perfusión de Kymriah. Kymriah se administró en una dosis única (0,6-6,0 x 10⁸ de células T CAR positivas viables) por perfusión intravenosa en centros de tratamiento cualificados para Kymriah en un entorno hospitalario y ambulatorio.

Tabla 5 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 (%)		
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 principal, 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 6).

Tabla 6 Estudio C2201: Resultados de eficacia en pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

	Pacientes incluidos N=167	Pacientes perfundidos N=115
Variable principal¹	N=147	N=99
Tasa de respuesta global (TRG) (RC+RP)², n (%) 95% IC	53 (36,1) (28,3, 44,4)	53 (53,5) (43,2, 63,6)
RC, n (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
RP, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Respuesta al mes 3	N=147	N=99
TRG (%)	39 (26,5)	39 (39,4)
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=53	N=53
Mediana (meses) (95% IC)	No alcanzado (10,0, NE ⁵)	No alcanzado (10,0, NE ⁵)
% probabilidad libre de recaída a los 12 meses	63,2	63,2
% probabilidad libre de recaída a los 18 meses	63,2	63,2
Otras variable secundarias	N=167	N=115
Supervivencia global (SG)⁴		
% probabilidad de supervivencia a los 12 meses	40,9	47,9
% probabilidad de supervivencia a los 24 meses	32,5	39,1
Mediana (meses) (95% IC)	8,2 (5,8, 11,7)	10,3 (6,6, 21,1)
¹	La variable principal 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 40 pacientes que alcanzaron RC, inicialmente hubo 15 pacientes que tuvieron una respuesta global de RP, que evolucionó a RC a lo largo del tiempo; la mayoría de los pacientes (13/15) 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.

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 de más de 65 años (23% de la población estudiada) fue comparable a la población en general.

Población pediátrica

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 las siguientes indicaciones: a) tratamiento de linfomas linfoblásticos de células B y b) tratamiento de neoplasias de células B maduras (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 y pacientes LBDCG r/r, tisagenlecleucel típicamente mostró una rápida expansión seguida de una disminución bi-exponencial más lenta.

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

A continuación, en la Tabla 7, se presenta un resumen de los parámetros cinéticos de tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B. La máxima expansión ($C_{m\acute{a}x}$) fue aproximadamente 1,6 veces mayor en pacientes con RC/RCi (n=103) 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 (N=12) en comparación con los pacientes con RC/RCi.

Tabla 7 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=105	Pacientes no respondedores (SR) N=12
$C_{m\acute{a}x}$ (copias/ μ g)	Media geométrica (CV%),n	35.300 (154,0), 103	21.900 (80,7), 10
$T_{m\acute{a}x}$ (día)	Mediana [mín;máx], n	9,83 [5,70;27,8], 103	20,1 [12,6;62,7], 10
AUC_{0-28d} (copias/ μ g*día)	Media geométrica (CV%),n	309.000 (178,1), 103	232.000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (día)	Media geométrica (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{\acute{u}ltima}$	Mediana [mín;máx], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Cinética celular en pacientes adultos con LBDCG

A continuación, en la Tabla 8, se presenta un resumen de los parámetros cinéticos de tisagenlecleucel en pacientes con LBDCG.

Tabla 8 Parámetros de cinética celular de tisagenlecleucel en pacientes con LBDCG r/r

Parámetro	Resumen estadístico	Pacientes respondedores (RC y RP) N=43	Pacientes no respondedores (SD/PD/Desconocidos) N=72
C _{máx} (copias/μg)	Media geométrica (CV%), n	5.840 (254,3), 43	5.460 (326,89), 65
T _{máx} (día)	Mediana [mín;máx], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28d} (copias/μg* día)	Media geométrica (CV%), n	61.200 (177,7), 40	67.000 (275,2), 56
T _½ (día)	Media geométrica (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{última}	Mediana [mín;máx], n	551 [17,1; 1.030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Distribución

En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B, se ha comprobado que tisagenlecleucel permanece en sangre y en médula ósea después de 2 años. La proporción de tisagenlecleucel en sangre respecto a médula ósea fue: en médula ósea del 47,2% de la presente en sangre en el día 28, mientras en el mes 3 y 6 se distribuye en el 68,3% y 69%, respectivamente (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 3 años en sangre periférica y hasta el mes 9 en médula ósea en pacientes respondedores. 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.

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_{máx}.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

El diagrama de dispersión de los parámetros cinéticos de las células frente a la edad (22-76 años) no mostró ninguna relación relevante de los parámetros cinéticos de las células (AUC_{0-28d} y $C_{máx}$) con la edad.

Sexo

El sexo no es una característica que influya en la expansión de tisagenlecleucel en pacientes con LLA de células B ni en pacientes con LBDCG. En el estudio B2202 hubo un 43% de mujeres y un 57% de pacientes varones y en el estudio C2201, un 38% de mujeres y un 62% de pacientes varones que recibieron Kymriah.

Raza/etnicidad

Hay poca evidencia del impacto de la expansión de Kymriah en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA y LBDCG 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.

Peso corporal

En pacientes con LLA y LBDCG, con un rango de peso de 14,4 a 137 kg en LLA y de 38,4 a 186,7 kg en LBDCG, los diagramas de dispersión de los parámetros cinéticos de las células 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 con LBDCG.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La valoración de seguridad preclínica de Kymriah abordó los problemas de seguridad de un crecimiento celular descontrolado de células T transducidas 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 células T CAR-positivas (Kymriah) de donantes sanos y pacientes no mostraron evidencia de transformación y/o inmortalización de las células 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 sódico
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.

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

Almacenar y transportar por debajo de -120°C, p.ej. en un envase de almacenamiento criogénico (Dewar) de nitrógeno líquido en fase de vapor.

Almacenar en el sobre de protección (Tyvek) que contiene un contenedor que protege la bolsa de perfusión.

Ver sección 6.3 para las condiciones de almacenamiento tras la descongelación del medicamento.

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 un contenedor de aluminio, luego se pone en una bolsa de plástico con papel absorbente y se sella dentro de un sobre protector (Tyvek).

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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, 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 (ver sección 4.2).

Precauciones que se deben tomar en el transporte y en la eliminación del medicamento

Kymriah debe transportarse a las instalaciones en contenedores cerrados, a prueba de roturas y de fugas.

Kymriah contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Se deben seguir las guías locales para el manejo de residuos biológicos para el medicamento sin utilizar o materiales de desecho. Todos los materiales que hayan estado en contacto con Kymriah (desechos sólidos y líquidos) deberían manipularse y eliminarse de acuerdo a las guías locales para el manejo de residuos biológicos.

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

23/agosto/2018

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 <http://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

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

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
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

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

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.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

Para minimizar los riesgos asociados con el tratamiento de KYMRIAH, el TAC debe asegurar que los hospitales y los centros asociados que dispensen KYMRIAH estén cualificados especialmente de acuerdo con el programa de distribución acordado.

Antes de iniciar el tratamiento, el TAC debe asegurar el acceso inmediato a tocilizumab para cada paciente para el manejo del SLC en el centro. El centro debe tener accesibilidad a dosis adicionales de tocilizumab en 8 horas.

Solo se suministrará KYMRIAH a hospitales y centros asociados que estén cualificados y solo si los profesionales sanitarios que intervienen en el tratamiento del paciente ha completado el programa informativo.

Programa informativo

Antes del lanzamiento de KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®], que todos los profesionales sanitarios que se esperen que prescriban, dispensen y administren KYMRIA[®] 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 monitorización de los SLC y reacciones adversas neurológicas graves
- 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

Programa informativo para el paciente

Informar y explicar al paciente de:

- los riesgos del SLC y de las reacciones adversa neurológicas graves asociadas a KYMRIA[®]
- la necesidad de notificar los síntomas al médico que le esté tratando
- la necesidad de permanecer en la proximidad de donde se recibe KYMRIA[®] al menos durante las 4 semanas tras la perfusión de KYMRIA[®]
- 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
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Con el fin de evaluar más a fondo la eficacia y la seguridad de Kymriah en pacientes con LLA menores de 3 años, el solicitante debe realizar y presentar un estudio basado en los datos de un registro de pacientes con LLA.	Actualización de informes: Incluidos dentro de los informes anuales de los estudios observacionales EPAS Informe final: Diciembre 2023
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Con el fin de evaluar mejor la eficacia de Kymriah en pacientes con LBDCG en recaída/refractario, el solicitante debe realizar y presentar un estudio observacional prospectivo en pacientes con LBDCG r/r basado en datos del registro con medidas de resultado de eficacia en línea con el estudio C2201, incluyendo los detalles del tiempo de entrega de fabricación (es decir, el tiempo desde la última recaída o el estado refractario confirmado, el tiempo desde la decisión hasta el tratamiento, y el tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión.	Junio 2022
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Con el fin de caracterizar aún más la eficacia y seguridad a largo plazo de Kymriah en LBDCG en recaída/refractario, el solicitante debe presentar el seguimiento de 24 meses de todos los pacientes perfundidos del estudio C2201. Además, el solicitante debe presentar la CSR final que incluya 5 años de seguimiento.	Actualización de informes: Noviembre 2020 CSR final: Agosto 2023
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Kymriah en LBDCG en recaída/refractario, el solicitante debe enviar los resultados del estudio CCTL019H2301 - estudio abierto, de fase III de Kymriah frente a tratamiento estándar en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin de células B agresivo en recaída o refractario.	Junio 2022

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 (células T CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Células T autólogas modificadas 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 células T CAR + viables.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: glucosa, cloruro sódico, 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. 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

Almacenar y transportar por debajo de -120°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

Contiene células genéticamente modificadas.
Desechar de acuerdo con las guías locales para el manejo de residuos biológicos.

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: {DD MMM AAAA}
NºAféresis/DIN:
Lote:
Bolsa x

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 aplicable.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No aplicable.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente o cuidador

Kymriah 1,2 x 10⁶ a 6,0 x 10⁸ células dispersión para perfusión tisagenlecleucel (células 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le entregará una Tarjeta de Información para el Paciente. Léala con cuidado y siga sus instrucciones.
- Lleve siempre la Tarjeta de Información para el Paciente al médico o enfermero cuando vaya a visitarles o si fuera al hospital.
- 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 que empiecen a administrarle Kymriah
3. Cómo administrar 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 células T. Las células T son necesarias para que el sistema inmune (las defensas del cuerpo) funcione correctamente.

Cómo funciona Kymriah

Las células T se extraen de su sangre y se añade un nuevo gen en las células T que les permite dirigirse a las células cancerígenas en su cuerpo. Cuando se le administre Kymriah y llegue a su sangre, las células T modificadas 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.
- **Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)** – otro 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.

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 que empiecen a administrarle Kymriah

No deben administrarle 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.

Advertencias y precauciones

Kymriah está fabricado con sus propios glóbulos blancos y solo se le puede administrar a usted.

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 huésped. 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 huésped 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.
- 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 contolará 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

- No se han realizado estudios formales en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad con LLA de células B.
- No debe utilizarse Kymriah ni en niños ni en adolescentes menores de 18 años para tratar LBDCG. 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 de linfodeplección), 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

No conduzca, ni utilice máquinas o participe en actividades que le requieran estar en alerta. Kymriah puede provocar problemas tales como alteración o disminución de la conciencia, confusión y convulsiones (ataques) en las 8 semanas después de la perfusión.

Kymriah contiene sodio, dimetilsulfóxido (MSO) y dextrano 40.

Este medicamento contiene de 24,3 mg a 121,5 mg de sodio por dosis. Esto equivale a 1 al 6% de la ingesta máxima diaria recomendada de 2 g de sodio para un adulto. Se ha de prestar mayor atención durante los primeros minutos de la perfusión en los pacientes que nunca hayan sido expuestos a dextrano ni a DMSO.

3. Cómo administrar Kymriah

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

Kymriah contiene células sanguíneas humanas. El médico que maneje Kymriah tomará las precauciones necesarias (llevar guantes y gafas) para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas.

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 extraerán 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. Hay situaciones en las que Kymriah no puede fabricarse y administrarse correctamente. En algunos casos se puede intentar una segunda fabricación de Kymriah.

Antes de que le administren Kymriah, puede que su médico le administre un tipo de tratamiento llamado quimioterapia de linfodeplección 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 (un tipo de quimioterapia 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.

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 le administran 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.
- Kymriah es un tratamiento de una única administración.

Después de que le administren 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. Su médico le recomendará que vaya al hospital todos los días al menos hasta el día 10 y valorará la necesidad que se quede ingresado los primeros 10 días tras la perfusión. 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 se olvida de una cita, llame a su médico o al hospital lo antes posible para reprogramarla.

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 tras 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, dolor de cabeza, insuficiencia cardíaca, pulmonar y renal y daño hepático. Estos síntomas casi siempre aparecen en los primeros 10 días tras la perfusión
- 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
- 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, espasmos musculares/calambres debido a los niveles tan bajos de las sales de fósforo, calcio, potasio, magnesio en la sangre
- Niveles elevados de enzimas hepáticas o de creatinina en sangre que muestran que el hígado o los riñones no funcionan correctamente
- Ansiedad, irritabilidad
- Latidos rápidos o irregulares del corazón
- Presión arterial elevada
- Respiración entrecortada, dificultad para respirar, respiración rápida, líquido en los pulmones
- Tos
- Dolor abdominal, estreñimiento
- Erupción cutánea
- Dificultad para dormir
- 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 huésped 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, magnesio y sodio, una enzima llamada fosfatasa alcalina, que ayuda a detectar enfermedad del hígado, del d-dímero de fibrina, ferritina sérica; niveles bajos de una proteína de la sangre llamada albúmina, sodio)
- Convulsiones, ataques (ataques epilépticos)
- Movimientos incontrolados involuntarios
- Hormigueo o entumecimiento, dificultad de movimiento por daño en nervios
- Visión disminuida
- Sed
- Pérdida de peso
- Dolor de nervios
- Falta de aliento, dificultad respiratoria al acostarse, hinchazón de pies y piernas (posibles síntomas de insuficiencia cardíaca, 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, inflamación de encías
- Color amarillo de la piel y los ojos debido a niveles anormalmente elevados de bilirrubina
- Picor
- Sudoración excesiva, sudores nocturnos
- Dolor en los huesos y de espalda
- Síntomas gripales
- Fallo multiorgánico

Poco frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- 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.

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

Esta información está dirigida únicamente al médico.

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. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Almacenar y transportar por debajo de -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.

Este medicamento contiene células sanguíneas genéticamente modificadas. Se debe seguir las guías locales para el manejo de residuos biológicos para el medicamento sin utilizar o materiales de desecho.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kymriah

- El principio activo de Kymriah 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 (células T viables positivas para CAR) a una concentración dependiente del lote de células T autólogas. 1 o más bolsas contiene un total de $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ de células T CAR+ viables.
- Los demás componentes son glucosa, cloruro sódico, 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) y dextrano 40”.

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
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

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

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 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

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: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación de la bolsa de perfusión

Se debe coordinar el tiempo de descongelación con la perfusión de Kymriah. El tiempo de perfusión debe confirmarse por adelantado, y ha de ajustarse el inicio de la descongelación para que Kymriah esté listo para perfusión cuando el destinatario esté preparado. 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.

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. Asegúrese que haya una dosis de tocilizumab por paciente, y que el equipo de emergencias, esté disponible antes de la perfusión y durante la recuperación. El centro debe tener accesibilidad a dosis adicionales de tocilizumab en 8 horas.

La identidad del paciente ha de coincidir con los datos identificativos de paciente de la bolsa de perfusión. Kymriah es solo de uso autólogo. 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 bolsa de perfusión. Se debe utilizar una solución de cloruro sódico 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 sódico de 9 mg/ml (0,9%) para inyectables para asegurar que se perfunde al paciente todas las células posibles.

Precauciones que se deben tomar antes de manejar o administrar Kymriah

Kymriah contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Se debe seguir las guías locales para el manejo de residuos biológicos para la eliminación.

Todo el material que ha estado en contacto con Kymriah (desechos sólidos y líquidos) debe manipularse y eliminarse como un desecho potencialmente infeccioso de acuerdo con las guías locales para el manejo de residuos biológicos.

Kymriah debe transportarse dentro del centro dentro de los contenedores cerrados a prueba de grietas y fugas.

Kymriah se prepara con sangre autóloga del paciente recogida por leucaféresis. El material de leucaféresis del paciente y Kymriah puede conllevar un riesgo de transmisión de infecciones víricas a los profesionales sanitarios que manejan el producto. Por tanto, los profesionales sanitarios deben tomar las precauciones necesarias (ponerse guantes y gafas) cuando manejen material de leucaféresis o Kymriah para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.