

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kymriah 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

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

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca di etilene vinil acetato (EVA) per infusione di Kymriah contiene la dispersione cellulare di tisagenlecleucel ad una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere un recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali CAR-positivo) (vedere paragrafo 4.2). La concentrazione di cellule T vitali CAR-positivo dipende dall'indicazione e dal peso corporeo del paziente (per la leucemia linfoblastica acuta [LLA] a cellule B). La composizione cellulare e il numero finale di cellule variano tra i singoli lotti dei pazienti. Oltre a cellule T, potrebbero essere presenti cellule NK. Le informazioni quantitative riguardanti le cellule T vitali CAR-positivo/mL e le cellule totali nel prodotto sono riportate nella documentazione lotto-specifica che accompagna Kymriah.

1 o più sacche per infusione contenenti un totale di 1,2 x 10⁶–6 x 10⁸ cellule T vitali CAR-positivo.

Eccipienti con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kymriah è indicato per il trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

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

- Per pazienti fino a 50 kg: 0,2-5 x 10⁶ cellule T vitali CAR-positivo/kg di peso corporeo.

- Per pazienti sopra i 50 kg: 0,1-2,5 x 10⁸ cellule T vitali CAR-positivo (non basato sul peso).

Dosaggio per pazienti adulti con DLBCL

- 0,6-6 x 10⁸ cellule T vitali CAR-positivo (non basato sul peso).

Condizionamento pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

Si raccomanda di somministrare la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione di Kymriah a meno che la conta dei globuli bianchi non sia ≤1.000 cellule/μL entro una settimana prima dell'infusione.

Si raccomanda di infondere Kymriah da 2 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. La disponibilità di Kymriah deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione. Se si verifica un ritardo superiore a 4 settimane tra il completamento della chemioterapia linfodepletiva e l'infusione e la conta dei globuli bianchi è >1.000 cellule/μL, il paziente deve essere nuovamente trattato con chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere Kymriah.

LLA a cellule B

Il regime di chemioterapia linfodepletiva raccomandato è:

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

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

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

DLBCL

Il regime di chemioterapia linfodepletiva raccomandato è:

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

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

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

La chemioterapia linfodepletiva può essere omessa se la conta dei globuli bianchi di un paziente è ≤1.000 cellule/μL entro 1 settimana prima dell'infusione di Kymriah.

Premedicazione

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

Valutazione clinica prima dell'infusione

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

Monitoraggio dopo infusione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

LLA a cellule B: Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni.

DLBCL: La sicurezza e l'efficacia di Kymriah in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

LLA a cellule B: La sicurezza e l'efficacia di Kymriah non sono state stabilite in questa popolazione.

DLBCL: Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

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

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

Modo di somministrazione

Kymriah è solo per uso endovenoso.

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

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

Preparazione per l'infusione

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

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

Somministrazione

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

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

Per le precauzioni speciali di smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Motivi per posticipare il trattamento

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

- Reazioni avverse gravi non risolte (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) da precedenti chemioterapie.
- Infezione attiva non controllata.
- Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease*, GVHD) attiva.

- Significativo peggioramento clinico del *burden* di malattia nei pazienti con leucemia o rapida progressione del linfoma dopo chemioterapia linfodepletiva.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

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

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

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

Sindrome da rilascio di citochine

La sindrome da rilascio di citochine, inclusi eventi fatali o che mettono in pericolo la vita, è stata osservata frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8). In quasi tutti i casi, lo sviluppo della sindrome da rilascio di citochine si è verificato tra 1 e 10 giorni (insorgenza mediana 3 giorni) dopo l'infusione di Kymriah. Il tempo mediano alla risoluzione della sindrome da rilascio di citochine è stato di 8 giorni.

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

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

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

Gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Kymriah

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

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

Tabella 1 Algoritmo di gestione della sindrome da rilascio di citochine

Gravità della sindrome da rilascio di citochine	Gestione
Sindrome prodromica: Febbre bassa, affaticamento, anoressia	Osservare di persona; escludere un'infezione; somministrare antibiotici secondo le linee guida locali in caso di neutropenia; fornire supporto alla sintomatologia.
Sindrome da rilascio di citochine che richiede un intervento lieve – uno o più dei seguenti: • Febbre alta • Ipossia • Lieve ipotensione	Somministrare antipiretici, ossigeno, liquidi per via endovenosa e/o vasopressori a basse dosi secondo necessità.
Sindrome da rilascio di citochine che richiede un intervento da moderato ad aggressivo – uno o più dei seguenti: • Instabilità emodinamica nonostante somministrazione di fluidi per via endovenosa e di vasopressori Peggioramento della sofferenza respiratoria, inclusa la presenza di infiltrati polmonari, aumento del fabbisogno di ossigeno incluso ossigeno ad alto flusso e/o necessità di ventilazione meccanica • Rapido deterioramento clinico	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare dosi elevate di vasopressori o più vasopressori contemporaneamente, ossigeno, ventilazione meccanica e/o altre cure di supporto secondo necessità. • Somministrare tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Peso del paziente inferiore a 30 kg: 12 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora - Peso del paziente ≥30 kg: 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (dose massima 800 mg) <p>In assenza di miglioramento clinico, ripetere il trattamento con tocilizumab secondo necessità a un intervallo minimo di 8 ore.</p> <p>In assenza di risposta alla seconda dose di tocilizumab, considerare una terza dose di tocilizumab o adottare misure alternative per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine.</p> <p>Limitarsi a un totale massimo di 4 dosi di tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In assenza di miglioramento clinico entro 12-18 ore dalla prima dose di tocilizumab, o peggioramento in qualsiasi momento, somministrare 2 mg/kg di metilprednisolone come dose iniziale, poi 2 mg/kg al giorno fino a quando vasopressori e ossigeno ad alto flusso non sono più necessari, quindi ridurre gradualmente.

Reazioni avverse neurologiche

Eventi neurologici, in particolare encefalopatia, stato confusionale o delirio, si verificano frequentemente con Kymriah e possono essere severi o mettere a rischio la vita (vedere paragrafo 4.8). Altre manifestazioni includono riduzione del livello di coscienza, crisi epilettiche, afasia e disturbi del linguaggio. La maggior parte degli eventi neurologici si sono verificati entro 8 settimane dopo l'infusione di Kymriah e sono stati transitori. Il tempo mediano di insorgenza dei primi eventi neurologici è stato di 8 giorni nella LLA a cellule B e di 6 giorni nel DLBCL. Il tempo mediano di riso-

luzione è stato di 7 giorni nella LLA a cellule B e di 13 giorni nel DLBCL. Gli eventi neurologici possono essere concomitanti con la sindrome da rilascio di citochine, possono manifestarsi in seguito alla risoluzione della sindrome da rilascio di citochine o in assenza della sindrome da rilascio di citochine.

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

Infezioni e neutropenia febbrile

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

Infezioni gravi, incluse infezioni che mettono a rischio la vita o fatali, si sono verificate frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati in modo appropriato. Se opportuno, deve essere somministrata una profilassi antibiotica e devono essere impiegati test di controllo prima e durante il trattamento con Kymriah. Le infezioni sono note per complicare il corso e la gestione di una sindrome da rilascio di citochine concomitante.

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

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

Citopenie prolungate

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

Tumori maligni secondari

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

Ipogammaglobulinemia

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

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

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

Malattia concomitante

I pazienti con storia di patologia del SNC in fase attiva o inad-

guata funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca sono stati esclusi dagli studi. Questi pazienti sono verosimilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e richiedono particolare attenzione.

Precedente trapianto di cellule staminali

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

Test sierologici

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

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

Precedente trattamento con terapia anti-CD19

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

Interferenze con i test sierologici

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

Contenuto di sodio e potassio

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

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

Contenuto di destrano 40 e dimetilsolfossido (DMSO)

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Vaccini vivi

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione in uomini e donne

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

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

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione di sicurezza si basa su un totale di 194 pazienti (pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA a cellule B e pazienti adulti con DLBCL) che hanno ricevuto Kymriah in due studi clinici registrativi multicentrici.

LLA a cellule B

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

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state sindrome da rilascio di citochine (77%), infezioni (73%), ipogammaglobulinemia (53%), ipertensione (42%) e diminuzione dell'appetito (38%).

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

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

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

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

DLBCL

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

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

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

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

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

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

che successivamente alle prime 8 settimane post-infusione (48%).

Elenco riepilogativo delle reazioni avverse al medicinale

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

Tabella 2 Reazioni avverse al medicinale osservate negli studi clinici

Reazione avversa al medicinale (classificazione per sistemi e organi MedDRA)	Studi B2202 (N=79) + C2201 (N=115)		
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Infezioni ed infestazioni ¹⁾	Infezioni - agente patogeno non specificato Infezioni virali Infezioni batteriche Infezioni fungine		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Emorragia ²⁾ Neutropenia febbrile Neutropenia Trombocitopenia	Linfoistocitosi emofagocitica Leucopenia Pancitopenia Coagulopatia Linfopenia	Aplasia a cellule B
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine Ipogammaglobulinemia ³⁾	Reazione correlata a infusione Malattia del trapianto contro l'ospite	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito Ipokaliemia Iposfosfemia Ipomagnesiemia Ipopalcemia	Ipoalbuminemia Iperglicemia Iponatriemia Iperuricemia Sovraccarico di liquidi Ipercalcemia Sindrome da lisi tumorale Iperkaliemia Iperfosfemia Ipernatremia Ipermagnesiemia	
Disturbi psichiatrici	Ansia Delirium ⁴⁾ Disturbo del sonno ⁵⁾		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa ⁶⁾ Encefalopatia ⁷⁾	Capogiro ⁸⁾ Neuropatia periferica ⁹⁾ Tremore ¹⁰⁾ Disfunzione motoria ¹¹⁾ Crisi convulsiva ¹²⁾ Disturbi della parola ¹³⁾ Nevralgia ¹⁴⁾ Atassia ¹⁵⁾	Infarto cerebrale ischemico
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione ¹⁶⁾	
Patologie cardiache	Aritmia ¹⁷⁾	Insufficienza cardiaca ¹⁸⁾ Arresto cardiaco	
Patologie vascolari	Ipotensione ¹⁹⁾ Ipertensione	Trombosi ²⁰⁾ Sindrome da perdita capillare	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ²¹⁾ Dispnea ²²⁾ Ipossia	Dolore orofaringeo ²³⁾ Edema polmonare ²⁴⁾ Congestione nasale Versamento pleurico Tachipnea Sindrome da distress respiratorio acuto	Infiltrazione polmonare

Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito Stipsi Dolore addominale ²⁵⁾	Stomatite Distensione addominale Bocca secca Ascite	
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ²⁶⁾	Prurito Eritema Iperidrosi Sudorazioni notturne	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Dolore dorsale Mialgia Dolore muscoloscheletrico	
Patologie renali e urinarie	Danno renale acuto ²⁷⁾		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Stanchezza ²⁸⁾ Edema ²⁹⁾ Dolore ³⁰⁾ Brividi	Malattia simil-influenzale Astenia Sindrome da disfunzione multiorgano	
Esami diagnostici	Conta dei linfociti diminuita* Conta dei globuli bianchi diminuita* Emoglobina diminuita* Conta dei neutrofili diminuita* Conta piastrinica diminuita* Aspartato amino transferasi aumentata	Alanina amino-transferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Diminuzione di peso Ferritina sierica aumentata Fibrinogeno ematico diminuito Rapporto internazionale normalizzato aumentato D-dimero della fibrina aumentato Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato Fosfatasi alcalina ematica aumentata Tempo di protrombina prolungato	

- 1) Le infezioni e le infestazioni presentate riflettono termini di gruppo ad alto livello.
 - 2) Emorragia include emorragia anale, presenza di sangue nelle urine, emorragia in sede di catetere, emorragia cerebrale, emorragia della congiuntiva, contusione, cistite emorragica, emorragia di ulcera duodenale, coagulazione intravascolare disseminata, epistassi, contusione dell'occhio, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, ematochezia, emartrosi, ematemesi, ematuria, emottisi, emorragia dell'intestino crasso, melena, menorragia, emorragia dalla bocca, ematoma peritoneale, petecchie, emorragia dalla faringe, emorragia post-procedurale, emorragia del polmone, porpora, emorragia retinica, ematoma traumatico, emorragia di tumore, emorragia del tratto gastrointestinale superiore e emorragia vaginale.
 - 3) Ipogammaglobulinemia include immunoglobuline diminuite, immunoglobulina A ematica diminuita, immunoglobulina G ematica diminuita, immunoglobulina M ematica diminuita, immunodeficienza, immunodeficienza comune variabile e ipogammaglobulinemia.
 - 4) Delirium include agitazione, delirium, allucinazione, allucinazione visiva, irritabilità e irrequietezza.
 - 5) Disturbi del sonno include disturbi del sonno, insonnia e incubi.
 - 6) Mal di testa include mal di testa ed emicrania.
 - 7) Encefalopatia include riduzione del livello di coscienza, alterazioni dello stato mentale, automatismo, disturbo cognitivo, stato confusionale, alterazione dell'attenzione, encefalopatia, sonnolenza, letargia, compromissione della memoria, encefalopatia metabolica e pensiero anormale.
 - 8) Capogiro include capogiro, presincope e sincope.
 - 9) Neuropatia periferica include parestesia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia periferica, iperestesia e ipoestesia.
 - 10) Tremore include discinesia e tremore.
 - 11) Disfunzione motoria include spasmi muscolari, contrazione muscolare, mioclono e miopatia.
 - 12) Crisi convulsive include crisi convulsive, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate e stato epilettico.
 - 13) Disturbi della parola include disturbi della parola, disartria e afasia.
 - 14) Nevralgia include nevralgia e sciatica.
 - 15) Atassia include atassia e dismetria.
 - 16) Compromissione della visione include visione offuscata e compromissione della visione.
 - 17) Aritmia include fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia e extrasistoli ventricolari.
 - 18) Insufficienza cardiaca include insufficienza cardiaca, disfunzione del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione del ventricolo destro.
 - 19) Ipotensione include ipotensione e ipotensione ortostatica.
 - 20) Trombosi include trombosi venosa profonda, embolia, embolia polmonare, trombosi, trombosi della vena cava e trombosi venosa.
 - 21) Tosse include tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.
 - 22) Dispnea include dispnea, dispnea da sforzo, sofferenza respiratoria e insufficienza respiratoria.
 - 23) Dolore orofaringeo include dolore orale e dolore orofaringeo.
 - 24) Edema polmonare include edema polmonare acuto e edema polmonare.
 - 25) Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore e fastidio addominale.
 - 26) Eruzione cutanea include dermatite, dermatite acneiforme, dermatite da contatto, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e eruzione cutanea pruriginosa.
 - 27) Danno renale acuto include danno renale acuto, anuria, azotemia, creatinina ematica anormale, creatinina ematica aumentata, insufficienza renale, disfunzione tubulare renale e necrosi tubulare renale.
 - 28) Stanchezza include stanchezza e malessere.
 - 29) Edema include edema periferico, edema generalizzato, edema localizzato, edema della faccia e rigonfiamento periferico.
 - 30) Dolore include dolore e dolore a un arto.
- * La frequenza è basata su valori di laboratorio. I pazienti sono contati solo per il grado più grave osservato post-basale.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

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

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

La sindrome da rilascio di citochine è stata classificata in base alla scala Penn come segue: Grado 1: reazioni lievi, reazioni che richiedono cure di supporto; Grado 2: reazioni moderate, reazioni che richiedono terapie per via endovenosa; Grado 3: reazioni severe, reazioni che richiedono vasopressori a basse dosi o ossigeno supplementare; Grado 4: reazioni che mettono a rischio la vita, quelle che richiedono vasopressori ad alte dosi o intubazione; Grado 5: decesso.

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

Infezioni e neutropenia febbrile

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

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

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

Citopenie prolungate

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

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

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

Reazioni avverse neurologiche

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

Nei pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA a cellule B, manifestazioni di encefalopatia e/o delirium si sono verificate nel 39% dei pazienti (il 10% erano di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah. Nei pazienti con DLBCL, manifestazioni di encefalopatia e/o delirium si sono verificate nel 20% dei pazienti (il 11% erano di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah.

Ipogammaglobulinemia

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

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

Immunogenicità

Negli studi clinici, l'immunogenicità umorale di tisagenlecleucel è stata misurata mediante la determinazione degli anticorpi anti-CAR19 murino (anti-mCAR19) nel siero pre- e post-somministrazione. La maggior parte dei pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA (B2202, 91,1%) e dei pazienti adulti con DLBCL (C2201, 93,9%) è risultata positiva per gli anticorpi anti-mCAR19 pre-dose. Anticorpi anti-mCAR19 indotti dal trattamento sono stati rilevati nel 40,5% dei pazienti pediatriche e giovani adulti con LLA e nel 8,7% dei pazienti adulti con DLBCL. Anticorpi preesistenti e indotti dal trattamento non sono stati associati ad un impatto sulla risposta clinica né hanno avuto un impatto sull'espansione e la persistenza di tisagenlecleucel. Non c'è evidenza che la presenza di anticorpi anti-mCAR19 preesistenti e indotti dal trattamento influenzi la sicurezza o l'efficacia di Kymriah.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non applicabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

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

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

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

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

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

¹ Refrattaria primaria: non ha mai avuto una remissione morfologica completa prima dello studio;

² Malattia recidivante: ha avuto almeno una recidiva prima dello studio

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

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

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

Endpoint primario	Pazienti arruolati N=97	Pazienti infusi N=79
Tasso di remissione complessiva (ORR)^{1,2}, n (%) 95% IC	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Endpoint secondario principale		
CR o CRi con MRD negativa nel midollo osseo^{5,6}, n (%) 95% IC	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Durata della remissione (DOR)⁷		
% probabilità libera da eventi a 12 mesi	66,3	66,3
% probabilità libera da eventi a 18 mesi	66,3	66,3
Mediana (mesi) (95% IC)	Non raggiunta (20,0; NS ⁹)	Non raggiunta (20,0; NS)
Altri endpoints secondari		
Sopravvivenza globale (Overall survival, OS)⁸		
% probabilità di sopravvivenza a 12 mesi	69,8	76,4
% probabilità di sopravvivenza a 18 mesi	56,9	66,3
Mediana (mesi) (95% IC)	Non raggiunta (19,4; NS)	Non raggiunta (28,2; NS)

¹ Richiede il mantenimento dello stato di remissione per almeno 28 giorni senza evidenza clinica di recidiva.

² Valore di p esatto nominale a una coda basato su H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20%

³ CR (remissione completa) definita come <5% dei blasti nel midollo osseo, i blasti circolanti nel sangue devono essere <1%, nessuna evidenza di malattia extramidollare, e recupero completo della conta ematica periferica (piastrine >100.000/μL e conta assoluta dei neutrofili [ANC] >1.000/μL) senza trasfusione di sangue.

⁴ CRi (remissione completa con recupero incompleto della conta ematica) definita come <5% dei blasti nel midollo osseo, i blasti circolanti nel sangue devono essere <1%, nessuna evidenza di malattia extramidollare, e senza recupero completo della conta ematica periferica con o senza trasfusione di sangue.

⁵ MRD (malattia minima residua) negativa definita come MRD mediante citometria a flusso <0,01%.

⁶ Valore di p esatto nominale a una coda basato su H0: Tasso di remissione con MRD negativa ≤15% vs. Ha: >15%.

⁷ DOR definita come il tempo dall'insorgenza di CR o CRi alla recidiva o alla morte dovuta all'indicazione sottostante, a seconda di quale si verifica prima (N=65).

⁸ OS definita come il tempo dalla data di infusione di Kymriah alla data di morte dovuta a qualsiasi causa per i pazienti infusi e il tempo dalla data di arruolamento alla data di morte dovuta a qualsiasi causa per i pazienti arruolati.

⁹ Non stimabile.

Lo studio di supporto B2205J (ENSIGN) era uno studio multicentrico, a braccio singolo di fase II in pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B r/r. Lo studio aveva un disegno simile e ha arruolato una popolazione di pazienti comparabile allo studio registrativo B2202. La differenza principale tra i due studi era la definizione dell'endpoint primario di efficacia, ORR, che nello studio B2205J è stato misurato entro 6 mesi dopo l'infusione di Kymriah rispetto ai 3 mesi nello studio registrativo. Dei 75 pazienti arruolati, 64 hanno ricevuto l'infusione di Kymriah; per 5 pazienti (6,7%) non è stato possibile produrre Kymriah e 6 pazienti (8,0%) sono deceduti in attesa della produzione di Kymriah.

nello studio clinico. La durata mediana del follow-up dello studio, definita come il tempo dall'infusione di Kymriah alla data di completamento o interruzione del follow-up prima della data di cut-off dei dati nelle analisi finali, è stata di 12,2 mesi (intervallo: 0,4-49,3). Il tempo mediano dall'infusione di Kymriah alla data di cut-off dei dati è stato di 31,7 mesi (intervallo: 17,6-56,0).

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

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

Popolazioni speciali

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

Pazienti con leucemia e coinvolgimento attivo del SNC

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

Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

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

Lo studio registrativo C2201 (JULIET) è uno studio multicentrico, a braccio singolo di fase II in pazienti adulti con DLBCL in recidiva o refrattario. Dei 167 pazienti arruolati, 115 pazienti hanno ricevuto l'infusione con Kymriah. Circa il 31% dei pazienti ha in-

terrotto lo studio prima della somministrazione di Kymriah. Per 13 pazienti (8%) non è stato possibile produrre Kymriah. Altri motivi di interruzione prima dell'infusione di Kymriah hanno incluso decesso (n=16; 10%), decisione del medico/progressione della malattia primaria (n=16; 10%), decisione del paziente (n=2; 1%), deviazione dal protocollo (n=1; 1%) o eventi avversi (n=4; 2%) in attesa della produzione di Kymriah nello studio clinico. La durata mediana del follow-up dello studio, definita come il tempo dall'infusione di Kymriah alla data di completamento o interruzione del follow-up prima della data di cut-off dei dati, è stata di 7,7 mesi (intervallo: 0,4-35,6). Il tempo mediano dall'infusione di Kymriah alla data di cut-off dei dati è stato di 26,0 mesi (intervallo: 9,7-38,2). Lo studio è ancora in corso.

Informazioni principali al basale dei pazienti arruolati e infusi sono presentate nella Tabella 5. Tutti i pazienti avevano materiale iniziale di leucoafesi raccolto e crioconservato prima o durante l'ingresso in studio. La maggior parte dei pazienti (103/115, 90%) ha ricevuto una terapia ponte (*bridging therapy*) per la stabilizzazione della malattia. La scelta e la durata della terapia ponte (*bridging therapy*) sono state lasciate alla discrezione del medico. 107/115 pazienti (93%) hanno ricevuto la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione di Kymriah. Kymriah è stato somministrato come infusione endovenosa a dose singola (0,6-6,0 x 10⁸ cellule T vitali CAR-positivo) in un centro clinico qualificato per il trattamento con Kymriah in regime ospedaliero e ambulatoriale.

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

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

L'efficacia di Kymriah è stata valutata mediante l'endpoint primario corrispondente al miglior tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), che include risposta completa (*complete response*, CR) e risposta parziale (*partial response*, PR) come deter-

minato dalla valutazione di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee, IRC*) oltre agli *endpoints* secondari inclusa la durata della risposta (Tabella 6).

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

	Pazienti arruolati N=167	Pazienti infusi N=115
Endpoint primario¹	N=147	N=99
Tasso di risposta globale (ORR) (CR+PR)², n (%)	54 (36,7)	54 (54,5)
95% IC	(28,9; 45,1)	(44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Risposta al mese 3	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Risposta al mese 6	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Durata della risposta (DOR)³	N=54	N=54
Mediana (mesi) (95% IC)	Non raggiunta (10,0, NS ⁵)	Non raggiunta (10,0, NS ⁵)
% probabilità libera da recidiva a 12 mesi	63,4	63,4
% probabilità libera da recidiva a 18 mesi	63,4	63,4
% probabilità libera da recidiva a 24 mesi	60,8	60,8
% probabilità libera da recidiva a 30 mesi	60,8	60,8
Altri endpoints secondari	N=167	N=115
Sopravvivenza globale (OS) ⁴		
% probabilità di sopravvivenza a 12 mesi	41,0	48,2
% probabilità di sopravvivenza a 24 mesi	33,3	40,4
% probabilità di sopravvivenza a 36 mesi	29,0	36,2
Mediana (mesi) (95% IC)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)

¹ L'endpoint primario è stato analizzato per tutti i pazienti per i quali Kymriah è stato prodotto presso il sito produttivo americano di Novartis.

² L'ORR è la proporzione di pazienti con la migliore risposta complessiva (BOR) di CR o PR sulla base dei criteri di risposta Lugano (Cheson 2019); ai pazienti non infusi è stata assegnata BOR=non nota (cioè *non-responders*).

³ DOR definita come il tempo dal raggiungimento di CR o PR alla recidiva o alla morte dovuta a DLBCL, a seconda di quale si verifica prima.

⁴ OS definita come il tempo dalla data di infusione di Kymriah alla data di morte dovuta a qualsiasi causa (N=115) e il tempo dalla data di arruolamento alla data di morte dovuta a qualsiasi causa per i pazienti arruolati (N=167).

⁵ Non stimabile.

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

Popolazioni speciali

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kymriah in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le seguenti condizioni: a) trattamento del linfoma linfoblastico a cellule B, e b) trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'infusione di Kymriah nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B r/r e nei pazienti adulti con DLBCL r/r, tisagenlecleucel presentava generalmente una iniziale rapida espansione seguita da un più lento declino bi-esponenziale.

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

Un riassunto dei parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B è presentato nella sottostante Tabella 7. La massima espansione (C_{max}) è stata approssimativamente di 1,6 volte più elevata nei pazienti con CR/CRi (n=103) rispetto ai pazienti che non hanno risposto (*non-responding*, NR) (n=10) misurata mediante qPCR. Nei pazienti che non hanno risposto (NR) è stata osservata un'espansione ritardata e inferiore rispetto ai pazienti con CR/CRi.

Cinetica cellulare nei pazienti adulti con DLBCL

Un riassunto dei parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti con DLBCL è presentato nella sottostante Tabella 8.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, è stato mostrato che tisagenlecleucel è presente nel sangue e nel midollo osseo oltre i 2 anni. La ripartizione sangue-midollo osseo di tisagenlecleucel nel midollo osseo era il 47,2% di quella presente nel sangue al giorno 28, mentre ai mesi 3 e 6 era rispettivamente il 68,3% e il 69% (Studi B2202 e B2205J). Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B (Studio B2101J) tisagenlecleucel si sposta e persiste anche nel fluido cerebrospinale fino a 1 anno. Nei pazienti adulti con DLBCL (Studio C2201), tisagenlecleucel è stato rilevato fino a 3 anni nel sangue periferico e fino a 9 mesi nel midollo osseo nei pazienti con risposta completa. La ripartizione sangue midollo osseo nel midollo osseo era di circa il 70% di quella presente nel sangue al giorno 28 e del 50% al mese 3 in entrambi i pazienti *responders* e *non-responders*.

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Tabella 7 Parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B r/r (Studi B2202 e B2205J)

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

Tabella 8 Parametri della cinetica cellulare di tisagenlecleucel nei pazienti con DLBCL r/r

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Sesso

Il sesso non è una caratteristica significativa che influenza l'espansione di tisagenlecleucel nei pazienti con LLA a cellule B e con DLBCL. Hanno ricevuto Kymriah il 43% dei pazienti di sesso femminile e il 57% dei pazienti di sesso maschile nello studio B2202 e il 38% dei pazienti di sesso femminile e il 62% dei pazienti di sesso maschile nello studio C2201.

Razza/etnia

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

Peso corporeo

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

Precedente trapianto

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Carcinogenicità e mutagenicità

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

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

Tossicità riproduttiva

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

Studi su animali giovani

Non sono stati condotti studi di tossicità negli animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

9 mesi.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare al di sotto di -120°C, ad esempio in un contenitore per conservazione criogenica in vapori di azoto liquido. Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

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

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

Ogni sacca per infusione viene collocata in un confezionamento secondario.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ispezione e scongelamento della/e sacca/sacche per infusione

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

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

lata solo dopo aver infuso il contenuto della precedente sacca. Kymriah non deve essere manipolato. Per esempio, Kymriah non deve essere lavato (centrifugato e risospeso in una nuova soluzione) prima dell'infusione.

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

Precauzioni da prendere per il trasporto e lo smaltimento del medicinale

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/18/1297/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2022

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

AIC	Confezione	Prezzo al pubblico da GU (IVA 10%)*	Prezzo Ex-factory da GU	Regime di fornitura	Classe
046996017/E	Kymriah 1,2 x 10 ⁶ – 6,0 x 10 ⁸ cellule T vitali CAR+ dispersione per infusione, uso endovenoso, 10-50 ml per sacca	€ 528.128	€ 320.000	OSP	H

* Nota: in virtù del requisito di innovatività non verranno applicate le riduzioni temporanee di legge.

 **NOVARTIS**

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)
Tel. 0296541 - Fax 0296542910 - www.novartis.it