

Novartis recibe revisión prioritaria por parte de la FDA de EE. UU. y la EMA acepta la solicitud de registro de Kymriah® para tratar a pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario

Oct 28, 2021

- *Las solicitudes están respaldadas por el ensayo pivotal ELARA, en el que el tratamiento con Kymriah mostró tasas de respuesta sólidas y un perfil de seguridad notable en pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario (r/r)¹*
- *Kymriah también recibió a principios de año la designación de medicamento huérfano por parte de la Comisión Europea (CE) para pacientes con LF*
- *Los pacientes con LF refractario al tratamiento o que recaen después de dos líneas previas necesitan alternativas duraderas a las terapias tradicionales a medida que disminuye la eficacia de los tratamientos en las líneas posteriores²*
- *Kymriah, la primera terapia con células T CAR aprobada por la FDA, está actualmente disponible en 30 países en una o más indicaciones, con más de 345 centros de tratamiento certificados en todo el mundo*

Basilea, 27 de octubre de 2021 — Novartis ha anunciado hoy que la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aceptado respectivamente la Solicitud de Licencia Biológica (BLA, por sus siglas en inglés) complementaria y la variación tipo II presentadas por la compañía, para Kymriah® (tisagenlecleucel) en pacientes adultos con recaída o linfoma folicular (LF) refractario (r/r) después de dos líneas de tratamiento anteriores. La FDA también ha otorgado una revisión prioritaria de la BLA complementaria para Kymriah en pacientes adultos con LF r/r. La Comisión Europea (CE) concedió previamente a Kymriah la designación de medicamento huérfano para el LF. De aprobarse en esta posible tercera indicación, Kymriah podría representar una opción terapéutica importante para pacientes con LF r/r que necesitan resultados potencialmente definitivos.

Las solicitudes de registro se basan en datos positivos del ensayo pivotal ELARA de Fase II, que investigó la eficacia y seguridad de Kymriah en pacientes adultos con LF r/r. El ensayo alcanzó el objetivo primario con respuestas sólidas observadas en pacientes con muchos tratamientos previos. El perfil de seguridad fue notable, y ningún paciente experimentó síndrome de liberación de citoquinas (SLC) de grado 3 o superior relacionado con Kymriah en las primeras 8 semanas posteriores a la infusión¹. Los datos del ensayo se presentaron a principios de año en una presentación oral durante la Reunión Científica Virtual Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2021.

“Se trata de un hito importante en nuestra misión de ofrecer Kymriah a pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario. Recibir la designación de medicamento huérfano por parte de la CE, así como la revisión prioritaria de la FDA, destaca la necesidad no cubierta y la urgencia de estos pacientes. Con Kymriah demostrando resultados impresionantes en el ensayo ELARA, tenemos la esperanza de poder ofrecer un tratamiento único y potencialmente definitivo que minimice la carga”, ha comentado Jeff Legos, vicepresidente ejecutivo, director global de desarrollo en Oncología y Hematología de Novartis.

La designación de medicamento huérfano está reservada a los medicamentos que tratan, previenen o diagnostican una enfermedad rara potencialmente mortal o crónicamente debilitante con una prevalencia en la UE inferior a 5 de cada 10.000 y sin un método de diagnóstico, prevención o tratamiento aprobado actualmente o un beneficio significativo para los afectados por la enfermedad³. La decisión es posterior a un dictamen positivo por parte del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA. Kymriah también cuenta con la designación de medicamento huérfano por parte de la FDA y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (MHLW) para esta enfermedad.

La Revisión Prioritaria se otorga a las terapias que tienen el potencial de proporcionar mejoras significativas en el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades graves, según los criterios determinados por la FDA⁴.

Kymriah está aprobado actualmente por parte de la FDA, la EMA y otras autoridades regulatorias para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída o refractaria (r/r) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de hasta 25 años de edad) y linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) r/r en pacientes adultos.

Acerca del linfoma folicular

El linfoma folicular (LF), la segunda forma más común de linfoma no Hodgkin (LNH), es un linfoma indolente y representa aproximadamente el 22% de los casos de LNH^{5,6}. A menudo se trata de una neoplasia implacable con un patrón recurrente y remitente^{7,2}. A lo largo de su vida, un paciente con LF recurrente, puede estar expuesto a una mediana de cinco líneas de tratamiento previo, con un rango superior de 13 líneas^{8,9}. Aunque los pacientes en tratamiento de tercera línea o posterior para el LF tienen múltiples terapias sistémicas disponibles, la eficacia de estos regímenes disminuye rápidamente en líneas de tratamiento avanzadas². Además, debido a este patrón de recaídas y remisiones, los pacientes que son refractarios al tratamiento o recaen pueden agotar las opciones terapéuticas disponibles².

Acerca del estudio ELARA

ELARA es un ensayo de Fase II, de brazo único, multicéntrico y abierto que investiga la eficacia y seguridad de Kymriah en pacientes adultos con LF r/r después de, como mínimo, dos terapias previas. Este ensayo internacional ha reclutado a pacientes de más de 30 centros en 12 países de todo el mundo. El objetivo primario es la tasa de respuesta completa (TRC) en base a la mejor respuesta de la revisión central (criterios de Lugano 2014). Los pacientes evaluables para la eficacia presentaban enfermedad medible en el momento de la infusión y más de seis meses de seguimiento desde la infusión o discontinuación de forma temprana. Después de la infusión, se realizaron evaluaciones de la enfermedad cada tres meses. Los objetivos secundarios incluyen la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la seguridad. Los datos del análisis primario anunciados en ASCO 2021 mostraron que Kymriah generó respuestas para la mayoría de los pacientes tratados, y que el 66% logró una respuesta completa (IC del 95%, 56-75). La tasa de respuesta global fue del 86% (IC del 95%, 78-92)¹. Es importante destacar que ningún paciente del ensayo ELARA experimentó un síndrome de liberación de citoquinas de grado 3 o superior relacionado con Kymriah en las primeras 8 semanas posteriores a la infusión, el efecto secundario más común asociado a la terapia CAR-T¹.

Acerca del compromiso de Novartis con la oncología celular y génica

Novartis tiene la misión de reimaginar la medicina poniendo al alcance de pacientes de todo el mundo terapias celulares y génicas curativas. Novartis cuenta con una sólida cartera de productos CAR-T y una

inversión continuada en mejoras de procesos de la cadena de fabricación y suministro. Con una investigación activa en curso para ampliar el impacto de la terapia celular y génica en oncología, Novartis está profundizando en las neoplasias hematológicas, llegando a pacientes con otros tipos de cáncer y evaluando terapias con células T CAR de última generación que se enfocan en nuevas dianas y utilizan nuevas tecnologías.

Novartis fue la primera compañía farmacéutica en invertir decididamente en la investigación pionera de CAR-T e iniciar ensayos globales con CAR-T. Kymriah, la primera terapia con células T CAR aprobada, desarrollada en colaboración con la Escuela de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, constituye la base del compromiso de Novartis con la terapia con células T CAR.

Actualmente, Kymriah está aprobado para su uso en al menos una indicación en 30 países y en más de 345 centros de tratamiento certificados, con el objetivo de alcanzar una mayor difusión para ayudar a cumplir el objetivo final de proporcionar la terapia con células T CAR a todos los pacientes que la necesiten.

Novartis dispone de una amplia infraestructura global de fabricación CAR-T que incluye tanto instalaciones de fabricación por contrato como las de propiedad de Novartis. Esta infraestructura extensa e integrada refuerza la flexibilidad, la resiliencia y la sostenibilidad de la cadena de producción y suministro de Novartis.

Información de seguridad importante de la Ficha Técnica de Kymriah®

Kymriah (tisagenlecleucel) es un tratamiento contra el cáncer inmunocelular autólogo que implica la reprogramación de las células T del paciente con un transgén que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que identifica y elimina las células que expresan CD19. Se administra mediante infusión intravenosa.

Kymriah está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria, en recaída después del trasplante o en segunda o posterior recaída, así como en pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica.

Kymriah no debe administrarse en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto. Además, se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción que generalmente precede a la infusión de Kymriah para preparar el organismo del paciente.

Para obtener más información, consulte la Ficha Técnica del producto.

Razones para retrasar el tratamiento con Kymriah

El tratamiento con Kymriah debe retrasarse si un paciente presenta alguna de las siguientes enfermedades:

- Reacciones adversas graves no resueltas (especialmente reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión) de quimioterapias anteriores.
- Infección activa no controlada.
- Enfermedad de injerto contra receptor (EICR) activa.
- Empeoramiento clínico significativo de la carga de leucemia o linfoma después de la quimioterapia de linfodepleción.

Monitorización después de la infusión de Kymriah

Kymriah puede provocar efectos secundarios graves, potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados diariamente durante los primeros 10 días después de la infusión para detectar signos y síntomas de un posible síndrome de liberación de citoquinas, eventos neurológicos y otras

toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización durante los primeros 10 días posteriores a la infusión o en caso de experimentar los primeros signos/síntomas del síndrome de liberación de citoquinas y/o eventos neurológicos. Después de los primeros 10 días después de la infusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio del médico.

Se debe indicar a los pacientes que permanezcan cerca (a 2 horas de distancia) de un centro clínico cualificado durante al menos 4 semanas después de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que contacten con su médico de inmediato si experimentan alguno de los signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas, eventos neurológicos, infecciones y síndrome de lisis tumoral o si se producen otros efectos secundarios severos o graves.

Se aconseja a los pacientes que se tomen la temperatura corporal dos veces al día durante 3-4 semanas después del tratamiento con Kymriah y, si la temperatura es alta, deben ponerse en contacto con su médico de inmediato.

Efectos secundarios importantes

Kymriah puede provocar efectos secundarios graves, potencialmente mortales o mortales. Por lo general, se producen durante las primeras ocho semanas después de la infusión, pero también pueden desarrollarse más tarde. Los siguientes efectos secundarios principales pueden producirse después de la infusión de Kymriah:

Síndrome de liberación de citoquinas: se ha observado con frecuencia y casi siempre se han producido durante los primeros 10 días después de la infusión de Kymriah. Los pacientes pueden experimentar fiebre alta, escalofríos, dificultad para respirar, náuseas, vómitos, diarrea, dolor muscular, dolor en las articulaciones, presión arterial baja, mareos/desvanecimiento y problemas de coagulación sanguínea. Pueden producirse reacciones adversas de varios órganos del organismo, como el corazón, el hígado o el riñón.

Los **eventos neurológicos**, en particular encefalopatía, estado confusional o delirio, pueden producirse con frecuencia con Kymriah. Otras manifestaciones también pueden incluir conciencia alterada o disminuida, agitación, convulsiones, problemas del habla, de comprensión del habla o pérdida del equilibrio. La mayoría de los eventos neurológicos se produjeron durante las ocho semanas posteriores a la infusión de Kymriah y fueron transitorios. Debido al riesgo de efectos secundarios neurológicos, los pacientes no deben conducir, operar maquinaria pesada o realizar cualquier actividad que requiera mucha atención durante las ocho semanas posteriores a recibir Kymriah.

Las **infecciones** pueden producirse con frecuencia después de la infusión de Kymriah. Según corresponda, se deben administrar antibióticos profilácticos y se deben realizar pruebas de vigilancia antes y durante el tratamiento con Kymriah. Se sabe que las infecciones complican el curso y el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas concurrente. No se recomienda la vacunación con vacunas con virus vivos al menos seis semanas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con Kymriah y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento con Kymriah.

Se observó con frecuencia **neutropenia febril** en pacientes después de la infusión de Kymriah. En caso de neutropenia febril, la infección debe evaluarse y tratarse adecuadamente con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otras medidas de soporte, según esté médicamente indicado.

El **síndrome de lisis tumoral** es una rápida degradación de las células tumorales y la liberación de su contenido al torrente sanguíneo. Este proceso puede interferir con el funcionamiento de varios órganos, especialmente los riñones, el corazón y el sistema nervioso. Para minimizar el riesgo de síndrome de lisis tumoral, los pacientes con ácido úrico elevado o una gran carga tumoral deben recibir alopurinol, o una profilaxis alternativa, antes de la infusión de Kymriah.

Las **citopenias prolongadas**, que consisten en un recuento bajo de uno o más tipos de células sanguíneas, como glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas, pueden persistir durante varias semanas después de Kymriah. La mayoría de los pacientes que presentaban citopenias el día 28 después del tratamiento con Kymriah mejoraron o se resolvieron durante los tres meses posteriores al tratamiento. La neutropenia prolongada se ha asociado a un mayor riesgo de infección.

Los pacientes tratados con Kymriah pueden padecer **hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia**, una enfermedad en la que el nivel de inmunoglobulinas (anticuerpos) en sangre es bajo y el riesgo de infección aumenta. Las precauciones contra infecciones, la profilaxis con antibióticos y la sustitución de inmunoglobulinas deben manejarse según la edad y las pautas estándar.

Neoplasias secundarias: Tras el tratamiento con Kymriah, los pacientes deberán ser monitorizados de por vida por su médico, ya que podrían desarrollar cánceres secundarios.

Embarazo y lactancia: Se desconoce si Kymriah puede transferirse al feto a través de la placenta y podría causar toxicidad fetal, incluyendo linfocitopenia de células B. No se recomienda Kymriah durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se desconoce si Kymriah se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe advertir a las mujeres en período de lactancia sobre el posible riesgo que puede padecer el lactante.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células: Los pacientes no deben donar sangre, órganos ni tejidos o células para trasplantes tras recibir Kymriah.

Consulte la Ficha Técnica del producto completo de KYMRIA, www.Kymriah.com

Este comunicado contiene ciertas informaciones anticipadas sobre el futuro, concernientes al negocio de la Compañía. Hay factores que podrían modificar los resultados actuales.

Acerca de Novartis

Novartis está reimaginando la medicina con el fin de mejorar y prolongar la vida de las personas. Como compañía líder mundial en desarrollo de medicamentos, utilizamos la innovación basada en la ciencia y las tecnologías digitales para el desarrollo de terapias disruptivas en áreas con necesidades médicas no cubiertas. En nuestra misión de descubrir nuevos medicamentos, nos situamos entre las mejores compañías a nivel mundial en términos de inversión en investigación y desarrollo. Los productos de Novartis llegan a cerca de 800 millones de personas a nivel global y nos esforzamos en encontrar innovadoras vías para expandir el acceso a nuestros tratamientos. Más de 108.000 personas de más de 140 nacionalidades trabajan en Novartis a nivel mundial. Descubre más en <http://www.novartis.com>

Novartis está en Twitter. Síguenos a través de [@NovartisSpain](https://twitter.com/NovartisSpain)

Para contenido multimedia de Novartis, visite www.novartis.com/news/media-library

Para cuestiones sobre la web, por favor contacte con media.relations@novartis.com

Referencias

1. Schuster, S. et.al. Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel (Tisa-cel) in Adult Patients (Pts) With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL): Primary Analysis of the Phase 2 ELARA Trial. Abstract #7508. 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 4-8, Chicago, IL.
2. Sutamtewagul, G. & Link, B.K. Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10:1–20.

3. European Medicines Agency. Orphan Designation Overview. Accessed August 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Priority Review. Available from: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>
5. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89:3909–3918.
6. Anderson J., et al. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol. 1998;9(7):7;17–720.
7. Wudhikarn, K., et al. Comparative effectiveness research in follicular lymphoma: current and future perspectives and challenges. J Comp Eff Res. 2014.
8. Data on File, Novartis, 2020.
9. Schuster, S., et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. NEJM. 2017;377(26):2545–2554.

Source URL: <https://www.novartis.com/es-es/news/media-releases/novartis-recibe-revision-prioritaria-por-parte-de-la-fda-de-ee-uu-y-la-ema-acepta-la-solicitud-de-registro-de-kymriah-para-tratar-pacientes-con-linfoma-folicular-en-recaida-o-refractario>

List of links present in page

- <https://www.novartis.com/es-es/es-es/news/media-releases/novartis-recibe-revision-prioritaria-por-parte-de-la-fda-de-ee-uu-y-la-ema-acepta-la-solicitud-de-registro-de-kymriah-para-tratar-pacientes-con-linfoma-folicular-en-recaida-o-refractario>
- <https://www.kymriah.com/>
- <http://www.novartis.com>
- <https://www.novartis.com/news/media-library>
- <mailto:media.relations@novartis.com>
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
- <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>