

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar

RETHYMIC de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de RETHYMIC.

**RETHYMIC (tejido de timo procesado alogénico-agdc)
Para implantación quirúrgica**

Aprobación inicial en los EE. UU: 2021

INDICACIONES Y USO

RETHYMIC está indicado para la reconstitución inmunitaria en pacientes pediátricos con atimia congénita. (1)

Limitaciones del uso:

- RETHYMIC no está indicado para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

RETHYMIC se administra mediante un procedimiento quirúrgico. El rango de dosis recomendado es de 5,000 a 22,000 mm² de RETHYMIC/m² de área de superficie corporal (ASC) del receptor. (2) Se recomienda una terapia inmunosupresora para los pacientes que reciben RETHYMIC, en función del fenotipo de la enfermedad y los niveles de fitohemaglutinina (phytohemagglutinin, PHA). (14)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

RETHYMIC consiste en trozos amarillos a marrones de tejido procesado con diversos grosores y formas. La dosis se determina según el área de superficie de los trozos de RETHYMIC y el ASC del receptor. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Es poco probable que se desarrolle una reconstitución inmunitaria suficiente como para proteger contra infecciones antes de los 6 a 12 meses posteriores al tratamiento con RETHYMIC. Dada la condición de inmunocompromiso de los pacientes atímicos, se deben seguir medidas de control de infecciones hasta que se pueda establecer el desarrollo de la función del timo. (5.1)

- Monitorear y tratar a los pacientes en riesgo de presentar enfermedad de injerto contra huésped (EICH). (5.2)
- Monitorear el desarrollo de trastornos autoinmunitarios, incluidos hemogramas completos con diferencial, enzimas hepáticas, creatinina sérica, análisis de orina y función tiroidea. (5.3)
- Una insuficiencia renal preexistente es un factor de riesgo de muerte. (5.4)
- Una infección por citomegalovirus preexistente puede provocar la muerte antes del desarrollo de la función del timo. (5.5)
- Monitorear el desarrollo de trastornos linfoproliferativos (cáncer de sangre). (5.6)
- Puede haber una transmisión de enfermedades infecciosas ya que RETHYMIC deriva de tejido humano. (5.7)
- No se deben administrar vacunas en pacientes que hayan recibido RETHYMIC hasta que se hayan cumplido los criterios de función inmunitaria. (5.8)
- Se debe realizar un análisis a los pacientes para detectar anticuerpos contra antígenos leucocitarios humanos (human leukocyte antigens, HLA) antes del tratamiento. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más frecuentes (>10 %) relacionados con RETHYMIC incluyeron: hipertensión (presión arterial alta, 19 %), síndrome de liberación de citocinas (18 %), erupción (15 %), hipomagnesemia (nivel bajo de magnesio, 16 %), insuficiencia/disfunción renal (disminución de la función renal, 12 %), trombocitopenia (nivel bajo de plaquetas, 12 %) y enfermedad de injerto contra huésped (10 %). (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Enzyvant al 833-369-9868 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 10/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

2.2 Instrucciones de administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Control de infecciones e inmunoprofilaxis

5.2 Enfermedad de injerto contra huésped

5.3 Trastornos autoinmunitarios

5.4 Insuficiencia renal

5.5 Infección por citomegalovirus

5.6 Neoplasia maligna

5.7 Transmisión de infecciones graves y enfermedades infecciosas transmisibles

5.8 Administración de vacunas

5.9 Anticuerpos anti-HLA

5.10 Tipificación de HLA

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

8.4 Uso pediátrico

8.6 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

RETHYMIC® está indicado para la reconstitución inmunitaria en pacientes pediátricos con atimia congénita.

Limitaciones del uso

- RETHYMIC no está indicado para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

RETHYMIC se administra mediante un procedimiento quirúrgico. La dosis se determina según el área de superficie total de los trozos de RETHYMIC y el área de superficie corporal (ASC) del receptor. Un trozo de RETHYMIC se define como el contenido de un solo filtro de membrana; los trozos de RETHYMIC son de tamaño y forma variables. El rango de dosis recomendado es de 5,000 a 22,000 mm² de área de superficie de RETHYMIC/m² de ASC del receptor. El fabricante calcula la dosis por adelantado para el paciente específico; la cantidad de producto proporcionada se ajusta en el centro de fabricación para garantizar que no se pueda exceder la dosis máxima para el paciente. Se proporcionarán hasta 42 trozos cultivados de RETHYMIC para cada paciente. Al momento de la cirugía, el personal de fabricación comunica al equipo quirúrgico la porción del producto que representa la dosis mínima. Los pacientes con evidencia de injerto materno o una respuesta elevada a la fitohemaglutinina (PHA) deben recibir RETHYMIC con medicamentos inmunosupresores ([Tabla 2](#)).

2.2 Instrucciones de administración

Un equipo quirúrgico calificado debe realizar la implantación quirúrgica de RETHYMIC en una sola sesión quirúrgica en un hospital calificado. RETHYMIC debe implantarse en el músculo cuádriceps de acuerdo con las instrucciones proporcionadas a continuación. La implantación de RETHYMIC en el cuádriceps requiere un lecho sano de tejido muscular.

Preparación para el procedimiento de implantación:

1. El quirófano suministra las placas de cultivo para quirófano (placas de cultivo tisular estériles de 100 mm) y la solución salina inyectable; el hospital debe proporcionar un suministro suficiente de placas de cultivo para quirófano y solución salina para usar en el procedimiento de implantación.
2. El personal de fabricación entrega el producto al quirófano. La dosis recomendada se determina en función del ASC del paciente. El fabricante calcula la dosis por adelantado para el paciente específico. El personal de fabricación y el personal del quirófano confirman que el lote entregado es para el receptor previsto.
3. El personal de fabricación comunica al equipo quirúrgico la cantidad mínima de trozos de RETHYMIC que se implantarán para lograr la dosis mínima. La fecha y hora de vencimiento

del producto para todo el lote se etiqueta en cada placa de poliestireno (placa de producto farmacéutico).

4. Manipular siempre los trozos de RETHYMIC de manera aséptica. No usar si hay evidencia de contaminación.
5. Fuera del campo estéril, el personal de fabricación desempaca RETHYMIC de la caja de envío. Se retira una placa de producto farmacéutico a la vez de la caja del producto farmacéutico y la caja de envío. El personal de fabricación inspecciona la caja del producto farmacéutico y cada placa de producto farmacéutico para detectar signos de contaminación, daños, derrames o fugas. Si se observan daños en las placas de producto farmacéutico, fugas, derrames o evidencia de contaminación, el personal de fabricación notificará al equipo quirúrgico que no se puede implantar el lote.
6. Cuando el equipo quirúrgico está listo, el personal de fabricación y el personal quirúrgico comienzan la transferencia del producto farmacéutico al campo quirúrgico estéril. El personal de fabricación lleva una placa de producto farmacéutico, que contiene un máximo de 4 trozos de RETHYMIC en hasta 2 esponjas quirúrgicas, con cada trozo de RETHYMIC en un filtro de membrana, al personal quirúrgico cerca del campo estéril. El personal de fabricación abre la placa de producto farmacéutico para exponer los trozos de RETHYMIC.
7. Un miembro del personal quirúrgico utiliza un par de pinzas para retirar trozos individuales de RETHYMIC con sus filtros de membrana de la placa de producto farmacéutico ([Figura 1](#)). El equipo quirúrgico coloca cada trozo de RETHYMIC con su filtro de membrana en una placa estéril de cultivo tisular de 100 mm (“placa de cultivo para quirófano”), que contiene aproximadamente 2 ml de solución salina sin conservantes, ubicada en el campo estéril sobre la mesa del instrumental. Esto se repite para transferir todos los trozos de RETHYMIC de la primera placa de producto farmacéutico a una placa de cultivo estéril para quirófano. Después de preparar la primera serie de trozos de RETHYMIC para la implantación quirúrgica y entregarla al cirujano, se le pasa otra placa de producto farmacéutico con trozos de RETHYMIC al personal quirúrgico para su extracción de los filtros de membrana, como se describió anteriormente.
8. Usando 2 pares de pinzas estériles, el personal quirúrgico debe usar un par de pinzas estériles para sujetar el filtro en su lugar, mientras usan el otro para raspar y aflojar el trozo de RETHYMIC del filtro de membrana ([Figura 1](#)). Luego, el personal quirúrgico utiliza un par de pinzas para sujetar el filtro en su lugar y otro par de pinzas para retirar el trozo de RETHYMIC del filtro de membrana tirando del tejido hacia arriba. El personal quirúrgico coloca cada trozo RETHYMIC por separado dentro de la placa de cultivo para quirófano, que contiene solución salina, en el campo estéril sobre su filtro de membrana original. El trozo de RETHYMIC cambiará su forma más plana a una forma condensada y grumosa en esta etapa del procedimiento. Luego, el cirujano implantará la primera serie de trozos de RETHYMIC. El equipo quirúrgico debe procesar la siguiente serie de hasta 4 trozos de RETHYMIC de la otra placa de producto farmacéutico en una segunda placa de cultivo para quirófano de la misma manera, mientras el cirujano continúa implantando la primera serie de hasta 4 trozos. Cuando el cirujano termina de implantar la primera serie de trozos de RETHYMIC, el personal quirúrgico transfiere y prepara la siguiente placa de cultivo para quirófano en el campo quirúrgico. Continuar este ciclo hasta que se haya transferido todo el tejido deseado durante el procedimiento de implantación.

Figura 1: Preparación para el procedimiento de implantación

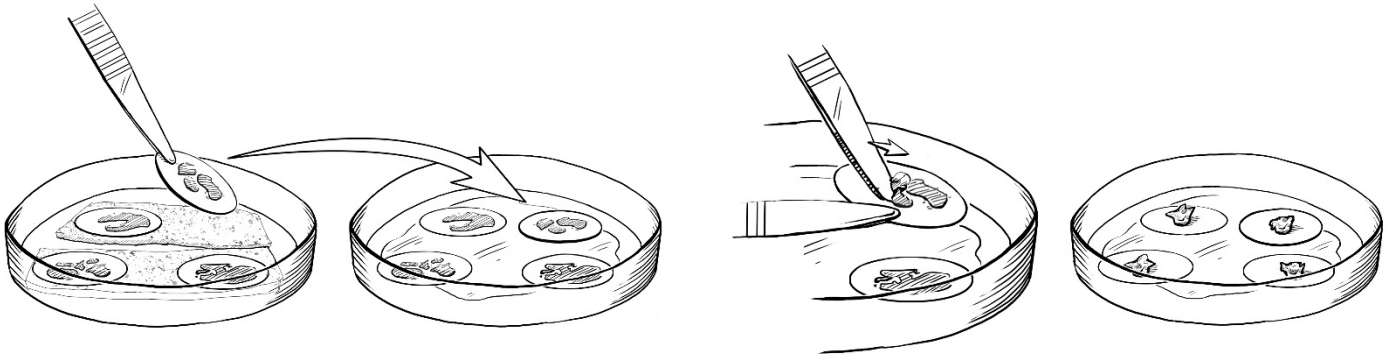
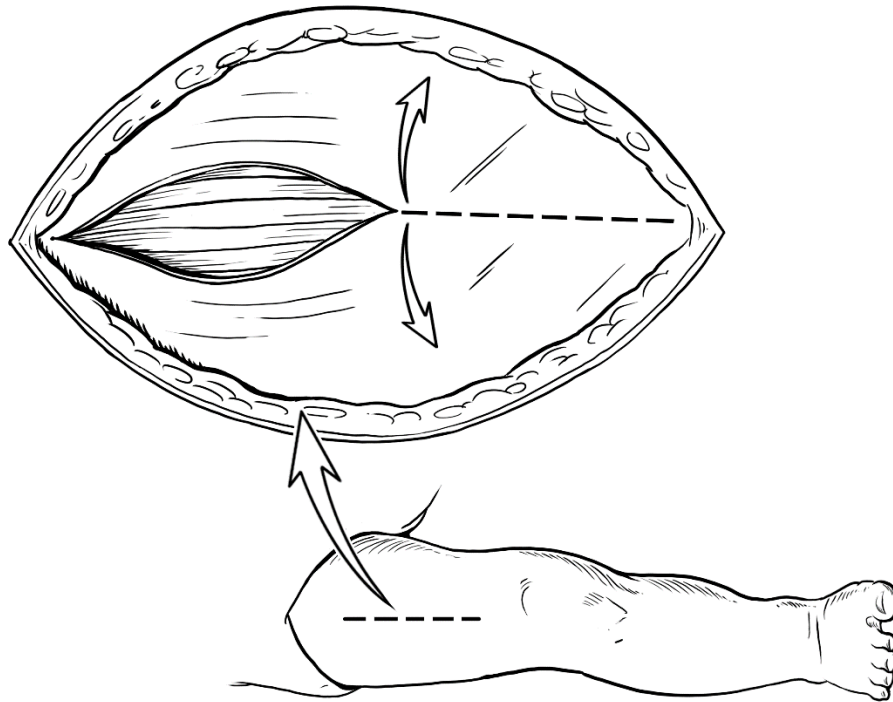


Figura 1: Dentro del campo estéril, se utilizan pinzas para pasar trozos individuales de RETHYMIC con sus filtros de membrana desde la placa de producto farmacéutico hasta la placa de cultivo para quirófano (imágenes de la izquierda). Se utiliza un par de pinzas para raspar suavemente y retirar el trozo de RETHYMIC del filtro de membrana de la placa de cultivo para quirófano para facilitar la extracción antes de la implantación (imágenes de la derecha).

Implantación de RETHYMIC:

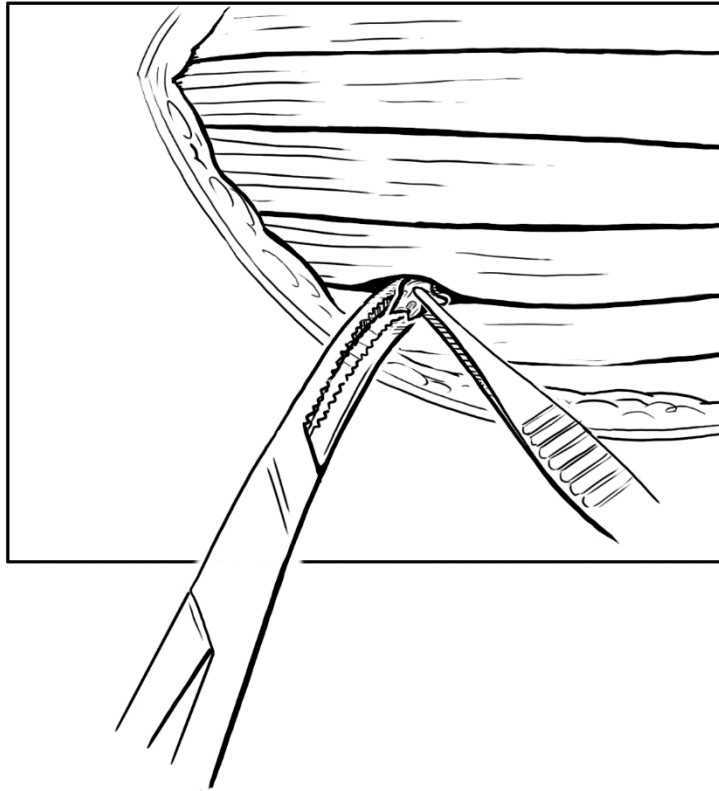
1. Después de la inducción de la anestesia general, se debe realizar una incisión cutánea en sentido craneocaudal (generalmente de ~5 cm de longitud; [Figura 2](#)) sobre el compartimento anterior del muslo. El tamaño de la incisión y el uso de una o ambas piernas para el procedimiento de implantación se determina por el tamaño del paciente, su masa muscular y la cantidad de tejido que se implantará. Si todo o casi todo el tejido se puede implantar en una pierna, se debe usar solo una pierna.

Figura 2: Incisión quirúrgica y apertura de la fascia



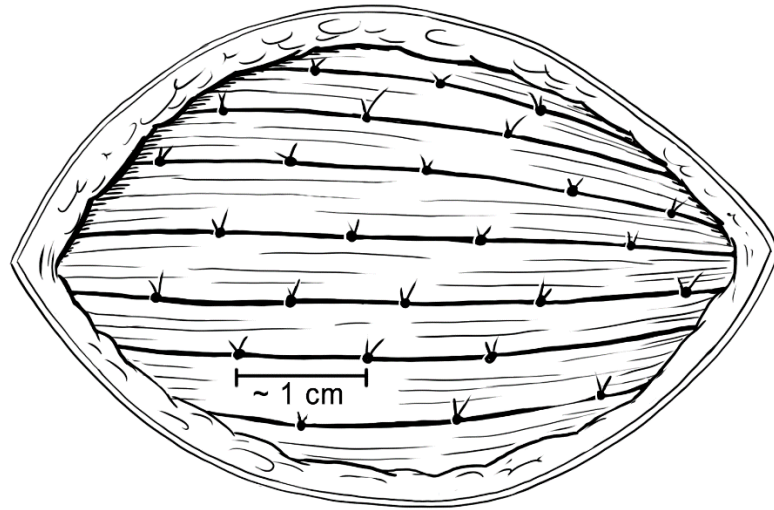
2. Abrir la fascia para exponer los músculos del compartimento anterior ([Figura 2](#)).
3. Crear un bolsillo entre las fibras musculares utilizando una pinza para amígdalas o un instrumento similar. Cada bolsillo debe hacerse a lo largo de los surcos naturales del grupo muscular del cuádriceps.
4. Deben implantarse los trozos individuales de RETHYMIC con una profundidad de aproximadamente 1 cm y una separación de aproximadamente 1 cm en los bolsillos creados entre las fibras musculares del músculo cuádriceps ([Figura 3](#)).

Figura 3: Implante de trozos individuales de RETHYMIC



5. Un trozo de RETHYMIC grande o grueso puede cortarse por la mitad, a criterio del cirujano, para garantizar que el trozo quede rodeado de tejido muscular una vez implantado. Se implantan tantos trozos de RETHYMIC como sea posible dentro del rango de dosis recomendado de 5,000 a 22,000 mm² de tejido de timo procesado/m² de ASC del receptor. Durante el procedimiento, el cirujano usará su criterio para equilibrar el beneficio de implantar trozos de RETHYMIC adicionales frente a los riesgos que pueden estar asociados con la implantación en una masa muscular limitada, la cantidad de lugares de implantación y otras consideraciones del paciente.
6. Una vez implantado cada trozo de RETHYMIC, se debe cubrir completamente con tejido muscular. Luego, se debe usar una sola sutura absorbible para cerrar el bolsillo donde se implantó el trozo de RETHYMIC (Figura 4).

Figura 4: Cierre del lugar de implantación



7. Una vez implantada la dosis prevista, confirmar la hemostasia. Cerrar la incisión cutánea con 2 capas de suturas absorbibles y aplicar un apósito estándar, como tiras para el cierre de heridas o adhesivo cutáneo. Dejar la fascia abierta para permitir que haya espacio para la hinchazón del compartimento muscular. Se puede usar un apósito oclusivo para prevenir la contaminación.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

RETHYMIC consiste en trozos amarillos a marrones de tejido de timo procesado con diversos grosores y formas. Cada placa de producto farmacéutico contiene un máximo de 4 trozos de RETHYMIC que se adhieren a filtros de membrana circulares sobre esponjas quirúrgicas en 5 ml de medio. Los trozos de RETHYMIC son de tamaño y forma variables; un trozo de RETHYMIC se define como el contenido de un solo filtro de membrana. La dosis se basa en el área de superficie total de los trozos de RETHYMIC, y la cantidad administrada se calcula en función del ASC del receptor. El cirujano debe implantar tantos trozos de RETHYMIC como sea posible dentro del rango de dosis recomendado de 5,000 a 22,000 mm² de RETHYMIC/m² de ASC del receptor. El fabricante calcula la dosis por adelantado para el paciente específico; la cantidad de producto proporcionada se ajusta en el centro de fabricación para garantizar que no se pueda exceder la dosis máxima para el paciente. Se proporcionarán hasta 42 trozos de RETHYMIC para cada paciente. Al momento de la cirugía, el personal de fabricación informará al equipo quirúrgico la porción del producto que representa la dosis mínima.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Control de infecciones e inmunoprofilaxis

Es poco probable que se desarrolle una reconstitución inmunitaria suficiente como para proteger contra infecciones antes de los 6 a 12 meses posteriores al tratamiento con RETHYMIC. Dada la condición de inmunocompromiso de los pacientes atímicos, se deben seguir medidas de control de infecciones hasta que se pueda establecer el desarrollo de la función del timo, según lo medido a través de una citometría de flujo. Esto debe incluir el asesoramiento para pacientes y sus cuidadores sobre las buenas prácticas de lavado de manos y la minimización de la exposición a visitas. Monitorear a los pacientes atentamente para detectar signos de infección, incluida fiebre. Si se presenta fiebre, evaluar al paciente por sangre y otros cultivos, y tratar con antimicrobianos según las indicaciones clínicas.

Los pacientes deben continuar recibiendo terapia de reemplazo de inmunoglobulinas hasta que se cumplan todos los siguientes criterios:

- Ya no reciben inmunosupresión (al menos el 10 % de los linfocitos T CD3⁺ son de fenotipo virgen).
- Han pasado al menos 9 meses después del tratamiento.
- La respuesta de fitohemaglutinina (PHA) está dentro de los límites normales.
- También es conveniente tener inmunoglobulina A (IgA) sérica normal, pero no es obligatorio.

Dos meses después de interrumpir la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas, se debe controlar el nivel mínimo de IgG.

- Si el nivel mínimo de IgG está en el rango normal para la edad, el paciente puede seguir sin restitución de inmunoglobulinas.
- Si el nivel mínimo de IgG es inferior al rango normal para la edad, se debe reiniciar la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas y continuar durante un año antes de volver a realizar el análisis utilizando las pautas anteriores.

Antes y después del tratamiento con RETHYMIC, se debe mantener a los pacientes con profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* hasta que se cumplan todos los siguientes criterios:

- Ya no reciben inmunosupresión (al menos el 10 % de los linfocitos T CD3⁺ son de fenotipo virgen).
- Han pasado al menos 9 meses después del tratamiento.
- La respuesta de PHA está dentro de los límites normales.
- El recuento de linfocitos T CD4⁺ es >200 linfocitos/mm³.

5.2 Enfermedad de injerto contra huésped

En estudios clínicos con RETHYMIC, se produjo EICH en 11 (10 %) pacientes tratados con RETHYMIC, de los cuales 6 (55 %) murieron. RETHYMIC puede causar EICH o exacerbar una EICH preexistente. Siete pacientes (7 %) tuvieron EICH autóloga, 3 pacientes (3 %) tuvieron EICH

causada por células maternas y 1 paciente (1 %) tuvo EICH causada por células de un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) previo. Los factores de riesgo de EICH incluyen fenotipo de anomalía de DiGeorge completa atípica, TCH previo e injerto materno. La EICH puede manifestarse como fiebre, erupción, linfadenopatía, bilirrubina y enzimas hepáticas elevadas, enteritis y/o diarrea. Los pacientes con una respuesta proliferativa inicial elevada de linfocitos T a la PHA >5,000 recuentos por minuto (counts per minute, cpm) o >20 veces más que el valor de base deben recibir terapias inmunosupresoras para disminuir el riesgo de EICH (Tabla 2 y Tabla 3). Se debe controlar atentamente la manifestación de síntomas de EICH y tratarlos de inmediato.

5.3 Trastornos autoinmunitarios

Treinta y siete pacientes (35 %) del programa clínico de RETHYMIC tuvieron reacciones adversas autoinmunitarias. Estos eventos incluyeron: trombocitopenia (incluida púrpura trombocitopénica idiopática) en 13 pacientes (12 %), neutropenia en 9 pacientes (9 %), proteinuria en 7 pacientes (7 %), anemia hemolítica en 7 pacientes (7 %), alopecia en 4 pacientes (4 %), hipotiroidismo en 2 pacientes (2 %), hepatitis autoinmunitaria en 2 pacientes (2 %) y artritis autoinmunitaria (artritis idiopática juvenil y artritis psoriásica) en 2 pacientes (2 %). Una paciente (1 %) tuvo mielitis transversa, albinismo, hipertiroidismo e insuficiencia ovárica. La aparición de eventos autoinmunitarios osciló entre los tres días anteriores al procedimiento de implantación quirúrgica y los 16 años posteriores al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron dentro del primer año después del tratamiento.

Monitorear los hemogramas completos con diferencial semanalmente durante los primeros 2 meses después del tratamiento y luego mensualmente hasta 12 meses después del tratamiento. Los análisis de enzimas hepáticas, incluida la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa, de niveles de creatinina sérica y de orina deben realizarse mensualmente durante 3 meses y luego cada 3 meses hasta 12 meses después del tratamiento. Los estudios de la función tiroidea deben realizarse antes del tratamiento y luego 6 meses y 12 meses después del tratamiento. Después de 12 meses, las pruebas deben realizarse anualmente.

5.4 Insuficiencia renal

Diez pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica elevada al inicio) fueron tratados en estudios con RETHYMIC. Cinco de estos pacientes murieron en el plazo de 1 año y un sexto paciente murió 3 años después del tratamiento con RETHYMIC. La insuficiencia renal al inicio se considera un factor de riesgo de muerte.

5.5 Infección por citomegalovirus

En estudios clínicos con RETHYMIC, 3 de 4 pacientes con infección preexistente por CMV antes del tratamiento con RETHYMIC murieron. Se deben considerar los beneficios/riesgos del tratamiento antes de tratar a pacientes con infección preexistente por CMV.

5.6 Neoplasia maligna

Debido a la inmunodeficiencia subyacente, los pacientes que reciben RETHYMIC pueden estar en riesgo de presentar un trastorno linfoproliferativo posterior al tratamiento (cáncer de la sangre). Se evalúa al donante de tejido infantil para detectar la presencia de virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV), pero para detectar la presencia de VEB y CMV en los pacientes, se les debe realizar una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) antes

y 3 meses después del tratamiento con RETHYMIC, o después de cualquier exposición o sospecha de infección por CMV o VEB.

5.7 Transmisión de infecciones graves y enfermedades infecciosas transmisibles

Puede haber una transmisión de enfermedades infecciosas ya que RETHYMIC deriva de tejido humano. Las enfermedades pueden ser causadas por agentes infecciosos conocidos o desconocidos. Se evalúa a los donantes para detectar un mayor riesgo de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (human T-cell lymphotropic virus, HTLV), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi*, el virus del Nilo Occidental (VNO), agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EET), el virus vaccinia y el virus del Zika. También se evalúa a los donantes para detectar evidencia clínica de septicemia y riesgos de enfermedades contagiosas asociados con el xenotrasplante. Se analizan las muestras de sangre (del donante de tejido infantil o de la madre biológica, según corresponda) para detectar la presencia de VIH tipo 1, 2 y O; HTLV de tipo I y II; VHB; VHC; *T. pallidum*, VNO y *T. cruzi*. También se analiza la sangre del donante de tejido infantil para detectar la presencia de *Toxoplasma gondii*, virus de Epstein-Barr (VEB) y CMV. RETHYMIC se evalúa para determinar su esterilidad, endotoxina y micoplasma. Estas medidas no eliminan el riesgo de transmitir estas u otras enfermedades infecciosas y agentes de enfermedades.

También se realizan pruebas de sangre de la madre y del donante infantil para detectar evidencia de infección por citomegalovirus (CMV).

La fabricación del producto incluye reactivos derivados de porcinos y bovinos. Si bien todos los reactivos derivados de animales se evalúan para detectar la presencia de virus, bacterias, hongos y micoplasmas animales antes de su uso, estas medidas no eliminan el riesgo de transmitir estas u otras enfermedades infecciosas transmisibles y agentes de enfermedades.

Los resultados finales de las pruebas de esterilidad y micoplasma no están disponibles al momento del uso, pero el personal de fabricación comunicará al médico cualquier resultado positivo de las pruebas de esterilidad. Informar los eventos de infecciones transmitidas a Enzyvant al 833-369-9868.

5.8 Administración de vacunas

No se deben administrar vacunas en pacientes que hayan recibido RETHYMIC hasta que se hayan cumplido los criterios de función inmunitaria.

Vacunas inactivadas:

Se pueden administrar vacunas inactivadas una vez que se cumplan todos los siguientes criterios:

- Se han interrumpido las terapias inmunosupresoras.
- Se ha interrumpido la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas (IgG).
- El recuento total de linfocitos T CD4⁺ es >200 linfocitos/mm³ y hay más linfocitos T CD4⁺ que linfocitos T CD8⁺ (CD4⁺ > CD8⁺).

Se recomienda no administrar más de 2 vacunas inactivadas por mes.

Vacunas con virus vivos:

No se deben administrar vacunas con virus vivos hasta que los pacientes hayan cumplido con los criterios de las vacunas inactivadas y hayan recibido vacunas con agentes inactivados (p. ej., toxoide tetánico). No se deben administrar vacunas adicionales (de virus vivos o inactivadas), excepto la vacuna antigripal inactivada, dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación con una vacuna que contenga virus del sarampión o dentro de los 2 meses posteriores a la vacuna contra la varicela. Considere la posibilidad de verificar la respuesta a la vacunación con las pruebas adecuadas, en particular la varicela y el sarampión.

5.9 Anticuerpos anti-HLA

Se debe evaluar a todos los pacientes para detectar la presencia de anticuerpos anti-HLA antes de recibir RETHYMIC. Los pacientes con resultado positivo para anticuerpos anti-HLA deben recibir RETHYMIC de un donante que no exprese esos alelos HLA.

5.10 Tipificación de HLA

Se requiere compatibilidad de HLA en pacientes que han recibido un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) previo o un trasplante de órgano sólido. Los pacientes que han recibido un TCH previo tienen un mayor riesgo de presentar EICH después de recibir RETHYMIC si el donante del TCH no era totalmente compatible con el receptor. Para minimizar este riesgo, se recomienda que haya una compatibilidad de RETHYMIC en cuanto a HLA con los alelos del receptor que no se expresaron en el donante del TCH.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia en al menos el 10 % de los pacientes) informadas después de la administración de RETHYMIC fueron hipertensión (presión arterial alta), síndrome de liberación de citocinas, erupción, hipomagnesemia (nivel bajo de magnesio), insuficiencia/disfunción renal (disminución de la función renal), trombocitopenia (nivel bajo de plaquetas) y enfermedad de injerto contra huésped.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos en esta sección provienen de 10 estudios prospectivos abiertos de un solo centro, e incluyen a 105 pacientes que fueron tratados con RETHYMIC en estos estudios y que tuvieron al menos un año de seguimiento. [La Tabla 1](#) enumera las reacciones adversas que ocurrieron en 105 pacientes que fueron tratados con RETHYMIC en estos estudios.

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con RETHYMIC durante los estudios clínicos

Clasificación por órganos del sistema Término preferido	RETHYMIC (N = 105) n (%)
Cantidad de pacientes con reacciones adversas¹	80 (76)
Hipertensión (presión arterial alta)	20 (19)
Síndrome de liberación de citocinas ²	19 (18)
Hipomagnesemia (nivel bajo de magnesio)	17 (16)
Erupción ³	16 (15)
Insuficiencia/disfunción renal ⁴ (disminución de la función renal)	13 (12)
Trombocitopenia ⁵ (nivel bajo de plaquetas)	13 (12)
Enfermedad de injerto contra huésped ⁶	11 (10)
Anemia hemolítica ⁷ (nivel bajo de glóbulos rojos)	9 (9)
Neutropenia (nivel bajo de glóbulos blancos)	9 (9)
Dificultad respiratoria ⁸ (dificultad para respirar)	8 (8)
Proteinuria (proteína en orina)	7 (7)
Pirexia (fiebre)	6 (6)
Acidosis ⁹	6 (6)
Diarrea ¹⁰	5 (5)
Convulsión ¹¹	5 (5)

1. Reacciones que ocurrieron en los 2 años posteriores al tratamiento.

2. Todos los eventos (19/19) de síndrome de liberación de citocinas se produjeron en asociación con el tratamiento con ATG-R.

3. La erupción incluye erupción, granuloma cutáneo, erupción papular, urticaria.

4. La insuficiencia/disfunción renal incluye insuficiencia renal y lesión renal aguda, proteinuria y aumento de la creatinina en sangre.

5. La trombocitopenia incluye trombocitopenia y púrpura trombocitopénica inmunitaria.

6. La EICH incluye EICH, EICH intestinal, EICH cutánea, síndrome de Omenn.

7. La anemia hemolítica incluye anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica según prueba de Coombs positiva, hemólisis, anemia hemolítica.

8. La dificultad respiratoria incluye dificultad respiratoria, hipoxia, insuficiencia respiratoria.

9. La acidosis incluye acidosis, acidosis tubular renal y disminución del bicarbonato en sangre.

10. La diarrea incluye diarrea y diarrea hemorrágica.

11. Las convulsiones incluyen espasmos infantiles, convulsiones y convulsión febril.

De los 105 pacientes, 29 pacientes murieron después de recibir RETHYMIC, incluidas 23 muertes en el primer año (<365 días) después del tratamiento con RETHYMIC. Las causas de muerte en el primer año incluyeron 13 muertes por infecciones o complicaciones causadas por una infección, 5 muertes por insuficiencia respiratoria/hipoxia, 3 muertes por eventos relacionados con hemorragia y 2 muertes por paro cardiorrespiratorio. De los 6 pacientes que murieron más de 1 año después del

tratamiento con RETHYMIC, las muertes se consideraron no relacionadas con el tratamiento del estudio: 2 murieron por insuficiencia respiratoria y 1 murió por cada una de las siguientes causas: paro cardiopulmonar, hemorragia intracraneal, infección y causa desconocida.

Pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

Dos pacientes con IDCG fueron tratados en el programa clínico de RETHYMIC. Un paciente murió dos años después de recibir RETHYMIC, y el otro paciente murió tres años después de recibir RETHYMIC.

Pacientes con trasplante de células hematopoyéticas previo

Seis pacientes con un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) previo fueron tratados en el programa clínico de RETHYMIC. Dos pacientes murieron dentro de los primeros 2 años después de recibir RETHYMIC.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con RETHYMIC. Si es posible, debe evitarse el uso prolongado de terapias inmunosupresoras, incluidas dosis altas de corticosteroides.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos clínicos con RETHYMIC en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales con RETHYMIC. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información con respecto a la presencia de componentes celulares de RETHYMIC en la leche materna, el efecto que la lactancia puede tener en RETHYMIC, el efecto de ser amamantado por una madre que recibió RETHYMIC en la infancia o los efectos de RETHYMIC en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir RETHYMIC y los posibles efectos adversos en el lactante que puede causar RETHYMIC.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

No se realizaron estudios preclínicos ni clínicos para evaluar los efectos de RETHYMIC en la fertilidad.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la eficacia y la seguridad de RETHYMIC en pacientes pediátricos con atimia congénita. Se ha establecido la eficacia de RETHYMIC en 95 pacientes pediátricos (mediana de

edad de 9 meses [rango: 33 días a 3 años], incluidos 65 pacientes <1 año, 24 pacientes de 1 a <2 años y 6 pacientes de 2 a <3 años al momento del tratamiento) que fueron tratados con RETHYMIC e incluidos en el análisis de eficacia [*consultar Estudios clínicos (14)*]. Se ha establecido la seguridad de RETHYMIC en 105 pacientes pediátricos (mediana de edad de 9 meses [rango: 33 días a 16.9 años] al momento del tratamiento) con atimia congénita que fueron evaluados para determinar la seguridad después de la administración de RETHYMIC. La población de seguridad incluyó a 65 pacientes <1 año, 27 pacientes de 1 a <2 años, 9 pacientes de 2 a <3 años, 1 paciente de 3 a <6 años y 3 pacientes de 13 a 17 años al momento del tratamiento. Dentro de la población de seguridad, la supervivencia fue similar entre los grupos etarios. Las reacciones adversas se informaron con frecuencias similares en todos los grupos etarios y, en general, fueron de tipos y gravedades similares.

8.6 Insuficiencia renal

En los estudios clínicos con RETHYMIC, 10 de 105 pacientes presentaron deterioro de la función renal al inicio en función de un nivel elevado de creatinina en la selección [*consultar Advertencias y precauciones (5.4)*]. Se debe considerar la función renal inicial al seleccionar inmunosupresores. Se debe asegurar la participación adecuada de un nefrólogo en la atención de los pacientes con insuficiencia renal.

10 SOBREDOSIS

La dosis máxima recomendada es de 22,000 mm² de RETHYMIC/m² de área de superficie corporal (ASC) del receptor. Se recomienda la atención clínica estándar para los pacientes que reciben una dosis >22,000 mm² de RETHYMIC/m² de ASC del receptor. El producto, tal como se proporciona, se ajusta en la planta de fabricación para que no supere la dosis máxima en función del área de superficie corporal del paciente.

Durante el desarrollo clínico, un paciente recibió una dosis más alta (23,755 mm²/m²) que la dosis máxima recomendada. Este paciente presentó enteritis. Una biopsia mostró infiltración de linfocitos T, linfocitos B y neutrófilos en el intestino, que se resolvió después del tratamiento con inmunosupresión, 5 meses después del tratamiento con RETHYMIC. La enteritis puede haber estado relacionada con la dosis alta de RETHYMIC.

11 DESCRIPCIÓN

RETHYMIC consiste en trozos amarillos a marrones de tejido de timo procesado alogénico para su administración mediante implantación quirúrgica. Se proporcionan entre 3 y 11 recipientes de producto farmacéutico, con un total de 10 a 42 trozos de RETHYMIC, para cada paciente. Cada recipiente de producto farmacéutico proporciona hasta 4 trozos de RETHYMIC de tamaño variable. La dosis total, basada en la cantidad de trozos administrados al paciente, es de 5,000 a 22,000 mm² de RETHYMIC/m² de ASC del receptor.

El tejido de timo se obtiene de donantes de 9 meses de edad o menos que se someten a cirugía cardíaca. Este tejido de timo se procesa de forma aséptica y se cultiva durante 12 a 21 días para producir trozos de RETHYMIC. Cada lote de producto se fabrica a partir de un único donante sin parentesco y un lote de producto sirve para tratar a un solo paciente. El proceso de fabricación conserva las células epiteliales del timo y la estructura tisular, y disminuye la mayor parte de los timocitos del tejido del donante. Luego, estos trozos de RETHYMIC se implantan quirúrgicamente en pacientes con atimia congénita.

En la fabricación del producto se utilizan reactivos derivados de materiales animales. La esponja quirúrgica utilizada durante el cultivo es de origen porcino. El suero bovino fetal es un componente en el medio de cultivo utilizado para cultivar los trozos de timo, y RETHYMIC está formulado en medios que se suplementan con suero bovino fetal. Por lo tanto, habrá proteínas derivadas de bovinos y porcinos presentes en RETHYMIC. Estos reactivos derivados de animales se evalúan para detectar la presencia de virus, retrovirus, bacterias, hongos, levaduras y micoplasmas animales antes de su uso.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

RETHYMIC tiene como objetivo reconstituir la inmunidad en pacientes atímicos. El mecanismo de acción propuesto implica la migración de progenitores de linfocitos T del receptor provenientes de la médula ósea a los trozos de RETHYMIC implantados, donde se convierten en linfocitos T inmunocompetentes vírgenes del receptor. Se puede observar evidencia de función tímica con el desarrollo de linfocitos T vírgenes en la sangre periférica; es poco probable que esto se observe antes de los 6 a 12 meses posteriores al tratamiento con RETHYMIC.

12.2 Farmacodinámica

Se desconocen los efectos farmacodinámicos de RETHYMIC.

12.3 Farmacocinética

Se desconocen los efectos farmacocinéticos de RETHYMIC.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de RETHYMIC se evaluó en 10 estudios prospectivos abiertos de un solo centro, en los que se inscribió a un total de 105 pacientes, incluidos 95 pacientes del análisis de eficacia principal. Las características demográficas e iniciales de los pacientes inscritos en los estudios clínicos fueron similares entre los estudios. En toda la población de eficacia, el 59 % eran hombres; el 70 % eran blancos; el 22 % eran negros; el 4 % eran asiáticos/isleños del Pacífico; el 2 % eran indios americanos/nativos de Alaska; y el 2 % eran de múltiples razas. La mediana de edad (rango) al momento del tratamiento fue de 9 meses (1 a 36). El diagnóstico de atimia congénita se basó en una citometría de flujo que documentó menos de 50 linfocitos T vírgenes/mm³ (CD45RA⁺, CD62L⁺) en la sangre periférica o menos del 5 % del total de linfocitos T de fenotipo virgen en 91/95 pacientes (rango 0 a 98 linfocitos T vírgenes/mm³). Además de la atimia congénita, los pacientes también tenían síndrome de DiGeorge completo (SDGc; también conocido como anomalía de DiGeorge completa [ADGc]) si también cumplían con al menos uno de los siguientes criterios: malformación cardíaca congénita, hipoparatiroidismo (o hipocalcemia que requería restitución de calcio), hemicigosidad en 22q11, hemicigosidad en 10p13, síndrome de CHARGE (coloboma, malformaciones cardíacas, atresia de coanas, retraso del crecimiento y del desarrollo, hipoplasia genital, malformaciones auriculares incluida sordera) o mutación en el gen CHD7. En toda la población de eficacia, 93 pacientes (98 %) recibieron un diagnóstico de SDGc, y las mutaciones genéticas o asociaciones sindrómicas más frecuentes de DiGeorge fueron eliminación del cromosoma 22q11.2 (36 pacientes; 38 %) y síndrome de CHARGE (23 pacientes; 24 %). Hubo 35 pacientes con mutaciones genéticas faltantes o no identificadas. Dos (2 %) pacientes tenían deficiencia de FOXP1 y 1 paciente (1 %) tenía una variante de TBX. Hubo 50 (53 %) pacientes con SDGc típico; estos pacientes tenían atimia congénita con ausencia de erupción relacionada con

linfocitos T. Hubo 42 (44 %) pacientes con diagnóstico de SDGc atípico; estos pacientes pueden haber tenido erupción, linfadenopatía o linfocitos T oligoclonales. Los pacientes que no tenían atimia congénita (p. ej., IDCG) y los pacientes con trasplantes previos, incluidos trasplantes de timo y TCH, fueron excluidos de la población de análisis de eficacia. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron similares en la población de seguridad.

Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes con cirugía cardíaca prevista dentro de las 4 semanas previas, o 3 meses después, de la fecha de tratamiento con RETHYMIC planificada, los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y los pacientes que no se consideraron buenos candidatos para cirugía.

Los pacientes de la población de eficacia recibieron RETHYMIC en un único procedimiento quirúrgico en una dosis de 4,900 a 24,000 mm² de RETHYMIC/ASC del receptor en m². Los pacientes fueron asignados para recibir terapia inmunosupresora antes y/o después del tratamiento de acuerdo con el fenotipo de su enfermedad y la respuesta de PHA previa a RETHYMIC. [La Tabla 2](#) resume los criterios utilizados para administrar la inmunosupresión. [La Tabla 3](#) resume la dosificación inmunosupresora específica utilizada en los estudios clínicos de RETHYMIC. Ningún paciente fue tratado nuevamente con RETHYMIC.

Tabla 2: Resumen de la asignación del tratamiento a la inmunosupresión durante los estudios clínicos

Fenotipo de anomalía de DiGeorge completa	Respuesta de fitohemaglutinina (PHA ¹)	Inmunosupresión utilizada durante los estudios clínicos con RETHYMIC
Típico	<5,000 cpm o Respuesta a la PHA <20 veces más que el valor de base	Ninguna
Típico	≥5,000 cpm y <50,000 cpm o Evidencia de injerto materno	<ul style="list-style-type: none"> • ATG-R • Metilprednisolona
Típico	≥50,000 cpm	<ul style="list-style-type: none"> • ATG-R • Metilprednisolona • Ciclosporina²
Atípico	<40,000 cpm con inmunosupresión o <75,000 cpm sin recibir inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> • ATG-R • Metilprednisolona • Ciclosporina²
Atípico	≥40,000 cpm con inmunosupresión o ≥75,000 cpm sin recibir inmunosupresión o Evidencia de injerto materno	<ul style="list-style-type: none"> • ATG-R • Metilprednisolona • Ciclosporina² • Basiliximab³ • MMF⁴

Abreviaturas: ATG-R: globulina antitimocítica [conejo] (timoglobulina) (anti-thymocyte globulin [rabbit]); cpm: recuentos por minuto; MMF: micofenolato mofetilo; PHA: fitohemaglutinina

1. El informe de los valores de la respuesta de PHA proviene de Duke University Medical Center y pueden no ser comparables con los valores informados por otros laboratorios clínicos. Se requirió un valor de base del paciente (células sin estímulo) de menos de 5,000 cpm para considerar válidos los resultados de la prueba de PHA. También se requirió un valor de control normal de >75,000 cpm durante los estudios clínicos.
2. Si el paciente no podía tolerar la ciclosporina debido a eventos adversos (EA), la inmunosupresión podía haberse cambiado a tacrolimus.
3. Se podría haber administrado basiliximab 24 horas antes de la administración de RETHYMIC en el caso de linfocitos T activados (>200 linfocitos/mm³ o >50 % de linfocitos T con expresión de CD25⁺) persistentes después de la administración de ATG-R. Después de la implantación, si el recuento de linfocitos T era >2000 linfocitos/mm³ y >50 % de los linfocitos T expresaban CD25⁺, se podía administrar una dosis única de basiliximab si no se había administrado previamente.
4. Se podría haber administrado MMF si los linfocitos T permanecían elevados 5 días después de la administración de ATG-R. Se interrumpía la administración de MMF después de 35 días si no había erupción extensa y si la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa eran inferiores a 3 veces el límite superior de lo normal y si los linfocitos T eran <5,000 linfocitos/mm³. Si no se cumplían estos criterios, se podía continuar con el MMF durante un máximo de 6 meses.

Tabla 3: Resumen de dosificación de inmunosupresores durante los estudios clínicos

Inmunosupresor	Dosis del inmunosupresor
ATG-R	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/kg i.v. administrados una vez por día durante 3 días consecutivos antes de la implantación (3 dosis en total) • Administrado durante ~12 horas a partir de 0.125 ml/kg/h en una vía central durante 1 hora, luego 0.25 ml/kg/h durante 1 hora y luego 0.35 mg/kg/h durante el resto de la infusión • Implantación de RETHYMIC ocurrida en el plazo de los 7 días posteriores a la última dosis de ATG-R <ul style="list-style-type: none"> ○ Si el implante se hacía más de 7 días después de la última dosis de ATG-R, se repetía el recuento de linfocitos T: <ul style="list-style-type: none"> – Si el recuento de linfocitos T era $<50/\text{mm}^3$, no se administraba más ATG-R – Si el recuento de linfocitos T era $>50/\text{mm}^3$, se repetía la administración ATG-R con el mismo cronograma y dosis de la infusión inicial. • La administración se planificó para los días -5, -4 y -3 antes de la implantación, seguidos de 2 días de reposo antes de la implantación.
Metilprednisolona ^{1,2}	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/kg i.v. x 1 dosis 4 horas antes de ATG-R, luego 0.5 mg/kg i.v. cada 6 horas hasta 24 horas después del final de la dosificación de ATG-R
Ciclosporina ^{3,4,5}	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel mínimo objetivo de 180 a 220 ng/ml
Basiliximab	<ul style="list-style-type: none"> • Una dosis única de 5 mg/kg i.v.
MMF	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg/kg/dosis c/8 horas i.v. o p.o.
Alemtuzumab ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25 mg/kg diarios, infundidos i.v. durante 2 horas x 4 días

Abreviaturas: ATG-R: globulina antitímocítica [conejo] (timoglobulina); i.v.: intravenoso; MMF: micofenolato mofetilo; p.o.: oral

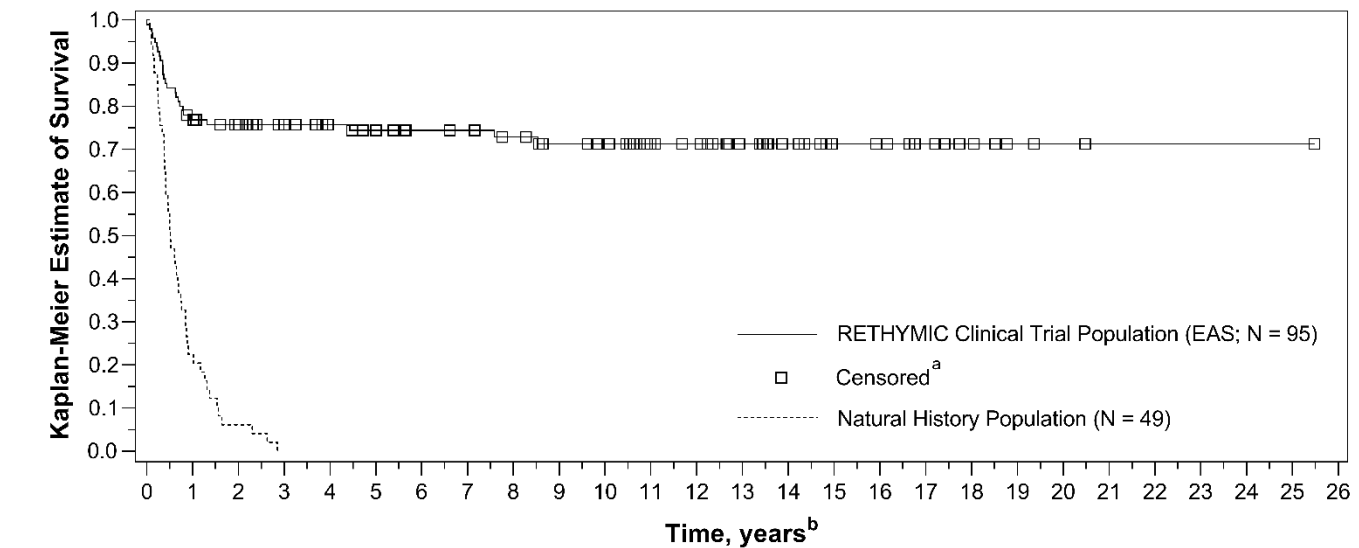
1. Se usaron corticosteroides (metilprednisolona) adicionales previos a la implantación en el caso de pacientes atípicos si la cantidad de linfocitos T CD3⁺ previos a la implantación o el recuento absoluto de linfocitos (RAL) era mayor que 4,000 linfocitos/mm³. Se utilizó una dosis inicial de 1 mg/kg/día si el recuento de linfocitos T o RAL estaba entre 4,000 y 10,000 linfocitos/mm³. Se utilizó una dosis inicial de 2 mg/kg/día si el recuento de linfocitos T era >10,000 linfocitos/mm³.
2. Los corticosteroides (metilprednisolona o prednisolona) se iniciaron tan pronto como se confirmó el diagnóstico en pacientes con evidencia de injerto materno o con SDGc atípico y una respuesta de PHA >40,000 cpm con inmunosupresión o >75,000 cpm sin recibir inmunosupresión. Se redujo gradualmente la administración del corticosteroide lo antes posible cuando se pudieron controlar la erupción y otros síntomas.
3. La ciclosporina se inició tan pronto como se confirmó el diagnóstico y al menos 7 días antes de la administración de ATG-R. Si los linfocitos T CD3⁺ caían y permanecían por debajo de 50/mm³, la ciclosporina se reducía gradualmente para tener una concentración mínima de ciclosporina de 100 a 150 ng/ml. Si el recuento de linfocitos T permanecía por encima de 50/mm³, se mantenía la ciclosporina hasta que los linfocitos T vírgenes fueran 10 % de los linfocitos T CD3⁺. Luego, la ciclosporina se reducía gradualmente durante 10 semanas. Para conservar la función renal, puede haberse retrasado el inicio de la ciclosporina antes de la implantación. La función renal se monitoreaba de acuerdo con la información de prescripción de la ciclosporina o el tacrolimus.
4. Se utilizó una concentración mínima objetivo más alta, de 250 a 300 ng/ml, en pacientes con evidencia de injerto materno o con SDGc atípico y una respuesta de PHA de >40,000 cpm con inmunosupresión o >75,000 cpm sin recibir inmunosupresión.
5. Si el paciente no podía tolerar la ciclosporina debido a eventos adversos (EA), la inmunosupresión podía haberse cambiado a tacrolimus (concentración mínima objetivo de 7 a 10 ng/ml). En pacientes con evidencia de injerto materno o con SDGc atípico y una respuesta de PHA de >40,000 cpm con inmunosupresión o >75,000 cpm sin recibir inmunosupresión, el nivel mínimo objetivo de tacrolimus fue de 10 a 15 ng/ml.
6. Los medicamentos previos administrados 30 minutos antes del alemtuzumab incluyen metilprednisolona (1 mg/kg i.v.), acetaminofeno (10 mg/kg i.v.) y difenhidramina (0.5 mg/kg i.v.).

Las tasas de supervivencia estimadas de Kaplan-Meier fueron del 77 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % [0.670; 0.841]) después de 1 año y del 76 % (IC del 95 % [0.658; 0.832]) a los 2 años. Para los pacientes que estaban vivos 1 año después del tratamiento con RETHYMIC, la tasa de supervivencia fue del 94 % con una mediana de seguimiento de 10.7 años.

Sin tratamiento, la atimia congénita es mortal en la infancia. En una población de evolución natural observada desde 1991 hasta 2017, 49 pacientes con un diagnóstico de atimia congénita recibieron tratamiento de apoyo solamente. La tasa de supervivencia de 2 años fue del 6 %, y todos los pacientes murieron a los 3 años de edad. Esta población incluyó a 33 (67 %) varones. La causa de muerte más frecuente fue la infección en 26 (53 %) pacientes. Otras causas frecuentes (≥10%) incluyeron apoyo retirado en 7 (14 %) pacientes, paro respiratorio en 5 (10 %) pacientes y paro cardíaco en 5 (10 %) pacientes.

Las tasas de supervivencia estimadas de Kaplan-Meier para la población del ensayo clínico de RETHYMIC y la población de evolución natural se muestran en la [Figura 5](#). Se han tratado cuatro pacientes con >50 linfocitos T vírgenes/mm³ (CD45RA⁺, CD62L⁺) al momento de la administración de RETHYMIC; 2 (50 %) estaban vivos con un seguimiento de menos de 2 años.

Figura 5: Supervivencia de Kaplan-Meier por año (población de análisis de eficacia y población de evolución natural con RETHYMIC)



RETHYMIC Clinical Trial Population		95	95	72	67	62	57	54	50	49	46	42	40	33	31	24	18	13	12	9	6	3	2	1	1	1	1	1
At Risk	95	95	72	67	62	57	54	50	49	46	42	40	33	31	24	18	13	12	9	6	3	2	1	1	1	1	1	
Events	0	22	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Natural History Population		49	49	11	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
At Risk	49	49	11	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Events	0	38	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

^aPatients were censored at the time of their most recent follow-up for the RETHYMIC clinical trial program. No patients in the natural history population were censored.
^bTime is years after administration for the RETHYMIC clinical trial population and years of life for the natural history population.

RETHYMIC redujo significativamente la cantidad de infecciones con el tiempo. En el primer año después del tratamiento con RETHYMIC, la cantidad de pacientes con aparición de un evento de infección entre 6 y ≤12 meses después del tratamiento disminuyó en un 38 % (de 63 a 39) en relación con la cantidad de pacientes con aparición de un evento de infección en los primeros 6 meses después del tratamiento. Un análisis a dos años mostró una disminución en la cantidad de pacientes con un evento de infección y la cantidad media de eventos de infección por paciente, con aparición en los primeros 12 meses después del tratamiento en comparación con 12 a ≤24 meses después del tratamiento. Hubo una diferencia media de 2.9 eventos ($p < 0.001$) por paciente.

Los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ vírgenes se reconstituyeron durante el primer año, con un aumento duradero hasta el año 2. La mediana (mínimo, máximo) de linfocitos T CD4⁺ vírgenes/mm³ aumentó desde un inicio de 1 (0, 38) a valores de 42 (0, 653), 212 (1, 751) y 275 (33, 858) a los 6, 12 y 24 meses después del tratamiento con RETHYMIC, respectivamente. La mediana de linfocitos T CD8⁺ vírgenes/mm³ aumentó desde un inicio de 0 (0, 46) a valores de 9 (0, 163), 58 (0, 304) y 86 (6, 275) a los 6, 12 y 24 meses después del tratamiento con RETHYMIC, respectivamente. Esto estuvo acompañado de mejoras funcionales basadas en las respuestas proliferativas de los linfocitos T a la PHA.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

- RETHYMIC, NDC 72359-001-01, contiene una unidad de dosis única, que se presenta lista para usar en forma de trozos de tejido de timo procesado en placas de poliestireno estériles (placas de producto farmacéutico). Cada placa de producto farmacéutico contiene un máximo de 4 trozos de RETHYMIC adheridos a filtros de membrana circulares sobre esponjas quirúrgicas en 5 ml de medio que contiene suero bovino fetal.
- Se suministran hasta 42 trozos de RETHYMIC en una unidad de dosis única de acuerdo con la dosis calculada por adelantado por el fabricante para el paciente específico. La dosis se determina según el área de superficie total de los trozos de RETHYMIC y el área de superficie corporal (ASC) del receptor. El rango de dosis recomendado es de 5,000 a 22,000 mm² de área de superficie de RETHYMIC/m² de ASC del receptor. Al momento de la cirugía, el personal de fabricación comunica al equipo quirúrgico la porción del producto que representa la dosis mínima.
- Todas las placas de producto farmacéutico se presentan en un recipiente de policarbonato, en una caja de envío aislada.

Almacenamiento y manipulación

- Usar RETHYMIC antes de la fecha y la hora de vencimiento impresas en el recipiente de policarbonato.
- Almacenar RETHYMIC a temperatura ambiente en el recipiente de policarbonato, en la caja de envío aislada, hasta que esté listo para usar. No refrigerar, congelar, agitar ni esterilizar RETHYMIC.
- En el quirófano, el personal de fabricación inspecciona los recipientes de producto farmacéutico a medida que se retiran de la caja de envío. Si se observan daños en las placas de producto farmacéutico, fugas, derrames o evidencia de contaminación, el personal de fabricación notificará al equipo quirúrgico que no se puede implantar el lote.
- Vincular la identidad del paciente con los identificadores del paciente en la etiqueta del recipiente de policarbonato. No retirar los recipientes de producto farmacéutico del recipiente de policarbonato si la información en la etiqueta del paciente no coincide con el paciente correspondiente.
- El personal de fabricación registra qué trozos de RETHYMIC se utilizan durante la cirugía. Si algún trozo de RETHYMIC no se administra al paciente, el personal de fabricación devuelve este tejido a la planta de fabricación y elimina este tejido como desecho de riesgo biológico de acuerdo con los requisitos locales. El personal de fabricación calcula la dosis total administrada al paciente.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informar a los pacientes y/o a sus cuidadores que:

- En general, la reconstitución inmunitaria suficiente como para proteger contra las infecciones se desarrolla entre 6 y 12 meses después del tratamiento con RETHYMIC, pero en algunos pacientes no se observan cantidades elevadas de linfocitos T vírgenes hasta 2 años después del tratamiento. Se deben seguir medidas estrictas de control de infecciones hasta que el proveedor de atención médica confirme que se ha reconstituido la función inmunitaria mediante una evaluación de la sangre con citometría de flujo y que se hayan cumplido los

criterios para la interrupción de la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas y la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Los pacientes y cuidadores deben seguir buenas prácticas de lavado de manos, minimizar el contacto con otras personas e informar de inmediato los signos y síntomas de infección a su proveedor de atención médica [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].

- La atimia congénita altera la respuesta inmune a las vacunas. *Indicar a los pacientes y/o a sus cuidadores que notifiquen a su proveedor de atención médica que evalúe el estado inmunitario de los receptores de RETHYMIC antes de recibir vacunas [consultar Advertencias y precauciones (5.8)].*
- Se debe administrar inmunosupresión en pacientes con respuesta elevada de linfocitos T, injerto materno o expansión de linfocitos T oligoclonales y linfocitos T autorreactivos manifestados por erupción, linfadenopatía y/o diarrea. Informar a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre los riesgos asociados con el uso a corto y a largo plazo de la inmunosupresión y remitirlos para que revisen los riesgos de los inmunosupresores específicos recetados con su médico.
- La atimia congénita está asociada a un amplio espectro de anomalías genéticas. Indicar a los pacientes y/o a su cuidador que consulten con un genetista clínico antes de recibir RETHYMIC.

Informar a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre los siguientes riesgos:

- Enfermedad de injerto contra huésped [consultar Advertencias y precauciones (5.2)]
- Trastornos autoinmunitarios (el sistema inmunitario (de defensa) del paciente ataca por error el cuerpo del paciente) [consultar Advertencias y precauciones (5.3)]
- Insuficiencia renal (disminución de la función renal) [consultar Advertencias y precauciones (5.4)]
- Infección por citomegalovirus [consultar PR0010023ar Advertencias y precauciones (5.5)]
- Neoplasia maligna (cáncer) [consultar Advertencias y precauciones (5.6)]
- Transmisión de infecciones graves y enfermedades infecciosas transmisibles [consultar Advertencias y precauciones (5.7)]

Fabricado para:

Enzyvant Therapeutics, Inc.
Cambridge MA 02142