

KYMRIAH®

tisagenlecleucel

APRESENTAÇÕES

Kymriah® - $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 de células em dispersão para infusão em uma ou mais bolsas de 10 mL a 50 mL para uso intravenoso.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO e USO PEDIÁTRICO (vide indicações)****COMPOSIÇÃO**

Tisagenlecleucel: células T autólogas geneticamente modificadas *ex vivo* usando um vetor lentiviral codificando um receptor antígeno quimérico (CAR) anti-CD19.

Cada bolsa de Kymriah® contém dispersão de células tisagenlecleucel a uma concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T positivas para CAR).

A concentração de células T positivas para CAR depende da indicação e do peso corpóreo do paciente (este último apenas para leucemia linfoblástica aguda [LLA] de células B). A composição celular e o número final de células variam entre os lotes individuais do paciente. A informação quantitativa referente às células T positivas para CAR/mL e o total de células no produto são apresentadas em um documento específico para cada lote que acompanha o Kymriah®.

Excipientes: Plasma Lyte A pH 7,4 injetável (injeção de múltiplos eletrólitos tipo 1), dextrose em cloreto de sódio injetável, dextrana em dextrose injetável, albumina humana e DMSO (dimetilsulfóxido).

Este medicamento contém 121,31 mg de sódio por bolsa de 50 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Kymriah® é uma terapia imunocelular autóloga geneticamente modificada, indicada para o tratamento de:

- Pacientes pediátricos e adultos jovens até e incluindo 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B que é refratária, em recidiva pós-transplante, ou em uma segunda ou posterior recidiva;
- Pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos clínicos****Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

A segurança e a eficácia do tratamento com Kymriah® em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B recidivada e refratária (r/r) foram avaliadas em um estudo principal (B2202) e em dois estudos de apoio (B2205J e B2101J), com um total de 160 pacientes tratados. Todos os pacientes tiveram produtos de leucaférese coletados e criopreservados antes ou durante a entrada no estudo.

CCTL019B2202 (Estudo 1)

O estudo principal (B2202) é um estudo multicêntrico, braço único, aberto de fase II em pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda de células B r/r. Noventa e sete pacientes foram incluídos, 79 receberam a infusão; 18 pacientes descontinuaram antes da infusão de Kymriah® (7 pacientes devido a morte; 8 pacientes devido a problemas relacionados à fabricação do Kymriah®; 3 pacientes devido a eventos adversos).

Os pacientes que receberam infusão tinham entre 3 e 24 anos de idade e 8% tinham doença refratária primária. Sessenta e um por cento dos pacientes foram submetidos a um transplante de células-tronco prévio. A maioria dos pacientes (69/79, 87%) recebeu terapia provisória enquanto aguardava pelo Kymriah®. No total, 76 dos 79 pacientes que

receberam infusão de Kymriah[®] também receberam quimioterapia de linfodepleção após a inclusão e antes da infusão de Kymriah[®].

A eficácia foi estabelecida por meio do desfecho primário de taxa de remissão global (TRG), que inclui a melhor resposta global como remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi) no período de 3 meses após a infusão, conforme determinado pela avaliação do Comitê de Revisão Independente (CRI), bem como desfechos secundários, incluindo duração da remissão (DDR) e a proporção de pacientes que atingiram RC ou RCi com doença residual mínima (DRM) < 0,01% por citometria de fluxo (DRM negativa). A TRG em 3 meses foi de 82,3% (65/79). O tempo mediano desde a infusão de Kymriah[®] até a data de corte dos dados foi de 24,2 meses (variação: 4,5 a 35,1). Consulte a Tabela 1 e as Figuras 1 e 2 para ver os resultados de eficácia deste estudo. Cinquenta e nove dos 65 responsivos atingiram RC/RCi na avaliação do dia 28. A TRG foi consistente em todos os subgrupos. Oito pacientes que receberam infusão de Kymriah[®] foram submetidos a transplante enquanto estavam em remissão. O Kymriah[®] foi administrado em um centro de tratamento qualificado para Kymriah[®] em ambiente hospitalar e ambulatorial.

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada pelos questionários PedsQL[™] e EQ-5D preenchidos por pacientes com idades de 8 anos ou mais. Entre os pacientes que responderam, a alteração média em relação ao valor basal na pontuação total do PedsQL foi de 13,1 no mês 3, 15,4 no mês 6 e 25,0 no mês 12, e a alteração média em relação ao valor basal na pontuação da EAV (Escala Analógica Visual) do EQ foi de 16,0 no mês 3, 15,3 no mês 6 e 21,7 no mês 12, indicando melhora geral clinicamente relevante na QVRS após infusão de Kymriah[®].

Populações especiais

Não foram observadas diferenças na eficácia ou segurança entre os diferentes subgrupos etários.

Pacientes com leucemia ativa no SNC

Não havia pacientes com leucemia ativa no SNC no estudo B2202. Dos quatro pacientes com leucemia ativa no SNC (ou seja, SNC-3) incluídos no estudo B2101J, três apresentaram síndrome de liberação de citocinas (graus 2-4) e anormalidades neurológicas transitórias (graus 1-3) que se resolveram em 1 a 3 meses após a infusão. Um paciente morreu devido à progressão da doença e os outros três participantes atingiram RC ou RCi e continuavam vivos 1,5 a 2 anos após a infusão. O risco/benefício do Kymriah[®] não foi estabelecido nessa população.

Tabela 1 B2202: Resultados de eficácia em pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B recidivada/refratária

Desfecho primário	N = 79
Taxa de remissão global (TRG) ^{1,2} , n (%)	65 (82,3)
IC de 95%	(72,1; 90,0) <i>p</i> < 0,0001
RC ³ , n (%)	49 (62,0)
RCi ⁴ , n (%)	16 (20,3)
NR ⁵ , n (%)	7 (8,9)
Não avaliável, n (%)	7 (8,9)
Desfecho secundário principal	N = 79
RC ou RCi com DRM e medula óssea negativa para DRM ^{6,7} , n (%)	64 (81,0)
IC de 95%	(70,6; 89,0) <i>p</i> < 0,0001
Duração da remissão (DDR)⁸	N = 65
Probabilidade % de ausência de eventos em 12 meses	66,3
Probabilidade % de ausência de eventos em 18 meses	66,3
Mediana (meses) (IC de 95%)	Não alcançada (20,0, NE ⁹)
Outros desfechos secundários	N = 79

Sobrevida global (SG)	
Probabilidade % de sobrevida em 12 meses	76,4
Probabilidade % de sobrevida em 24 meses	66,3
Mediana (meses) (IC de 95%)	Não alcançada (28,2, NE⁹)

¹ o estado de remissão deve ser mantido por pelo menos 28 dias sem evidência clínica de recidiva.

² Valor de p unilateral exato nominal baseado em H0: TRG \leq 20% vs. Ha: TRG > 20%.

³ RC (remissão completa) foi definida como < 5% de blastos na medula óssea, os blastos circulantes no sangue devem ser < 1%, nenhuma evidência de doença extramedular e recuperação total das contagens no sangue periférico (plaquetas > 100.000/microlitro e contagens absolutas de neutrófilos [CAN] > 1.000/microlitro) sem transfusão de sangue.

⁴ RCi (remissão completa com recuperação hematológica incompleta) foi definida como < 5% de blastos na medula óssea, nenhuma evidência de doença extramedular e sem recuperação total de contagens no sangue periférico com ou sem transfusão de sangue.

⁵ NR = nenhuma resposta

⁶ DRM (doença residual mínima) negativa foi definida como DRM por citometria de fluxo < 0,01%.

⁷ Valor de p unilateral exato nominal baseado em H0: Taxa de remissão de DRM negativa \leq 15% vs. Ha: > 15%.

⁸ DDR foi definida como o tempo desde o início da RC ou RCi até recidiva ou morte devido à indicação subjacente, o que ocorrer primeiro (N = 65)

⁹ NE = Não estimável

Figura 1 B2202: Duração da remissão (DDR)

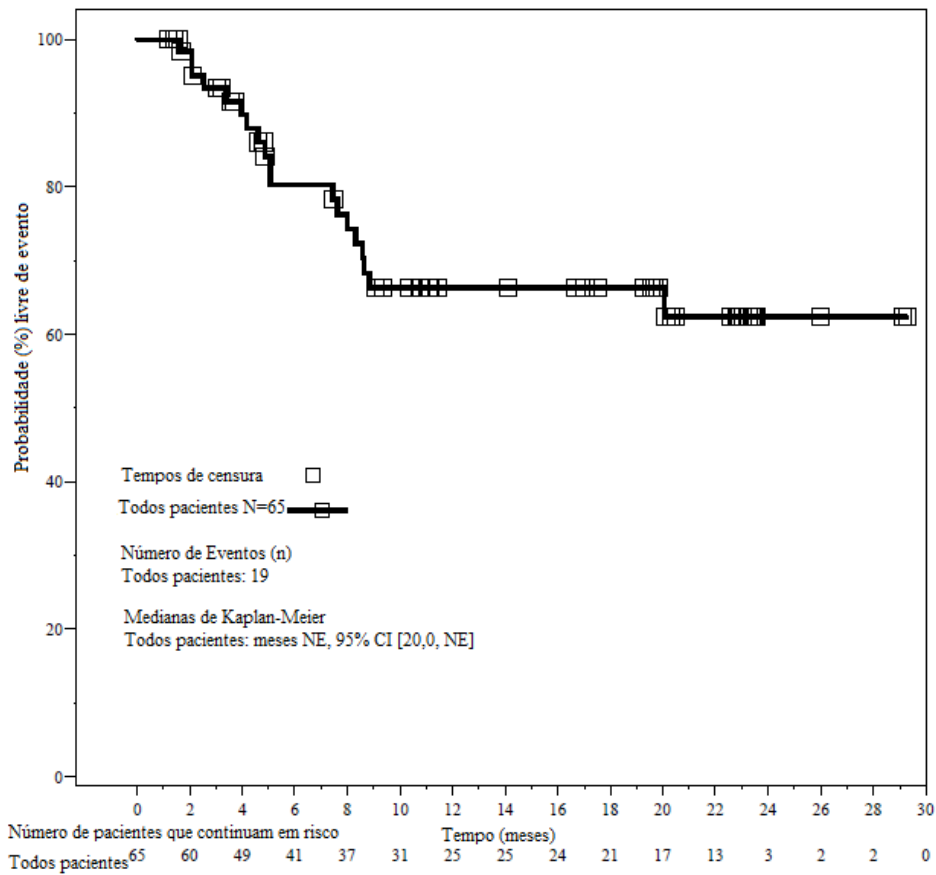
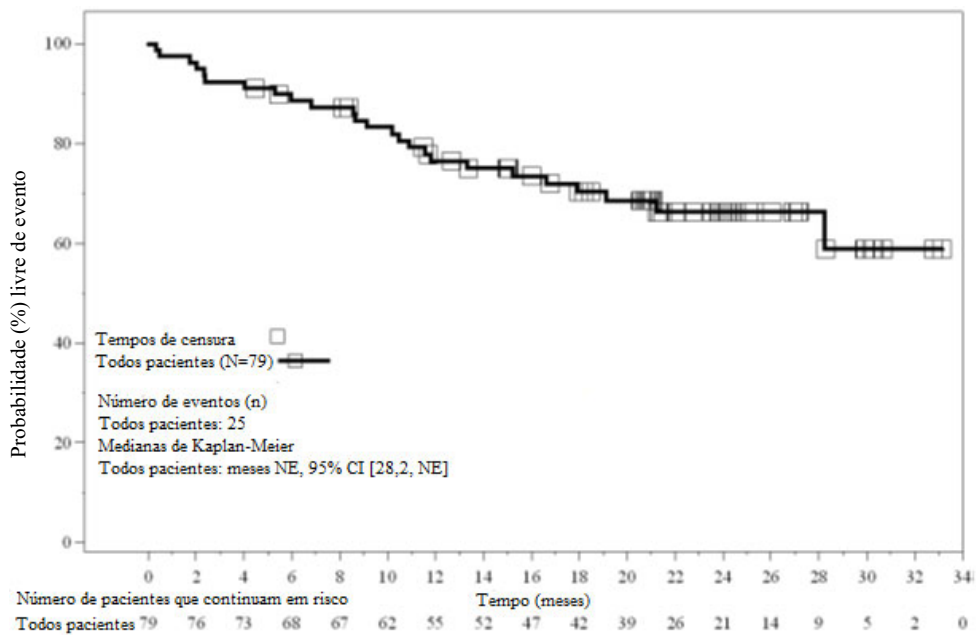


Figura 2 B2202: Sobrevida global (SG)



Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

A segurança e a eficácia do tratamento com Kymriah® em pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário (r/r) foram avaliadas em um estudo principal aberto e de braço único (115 pacientes com LDGCB no total).

CCTL019C2201

O estudo de referência (C2201) é um estudo multicêntrico, de braço único e de fase II em pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário. Dos 167 pacientes incluídos, 115 receberam infusão de Kymriah®. O Kymriah® não pôde ser fabricado para 13 pacientes. Os motivos para descontinuação antes da infusão de Kymriah® incluíram morte ($n = 16$), decisão do médico/progressão da doença primária ($n = 16$), evento adverso ($n = 4$), decisão do participante ($n = 2$) e desvio do protocolo ($n = 1$).

A idade mediana dos pacientes que receberam infusão foi de 56 anos (variação de 22 a 76 anos), 76,5% dos pacientes tinham doença em estágios III-IV e 51% haviam recebido 3 ou mais linhas de tratamento anteriores para LDGCB. Quarenta e nove por cento dos pacientes haviam recebido transplante de células-tronco anterior. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes foram refratários à última linha de tratamento. O material de partida para leucaférese de todos os pacientes foi coletado e criopreservado antes ou durante a entrada no estudo. A maioria dos pacientes (103/115, 86%) recebeu terapia provisória enquanto aguardava pelo Kymriah® e 107/115 pacientes (93%) receberam quimioterapia de linfodepleção. Kymriah® foi administrado como infusão intravenosa em dose única em um centro de tratamento qualificado para o produto em ambiente hospitalar e ambulatorial.

A eficácia de Kymriah® foi avaliada por meio do desfecho primário da melhor taxa de resposta global (TRG), que inclui resposta completa (RC) e resposta parcial (RP), conforme determinado pela avaliação do CRI com base na Classificação de Lugano (Cheson et al 2014), bem como desfechos secundários, incluindo a duração da resposta (DDR) (Tabela 2). O desfecho primário foi avaliado em 99 pacientes que receberam Kymriah® fabricado na instalação da Novartis dos EUA e foram acompanhados por pelo menos 3 meses ou descontinuados anteriormente após a administração de Kymriah®.

Entre os 99 pacientes (Tabela 2) incluídos na análise primária, a melhor TRG foi de 53,5% (53/99), com intervalo de confiança (IC) de 95% (43,2%; 63,6%). Quarenta participantes (40,4%) alcançaram RC e 13 (13,1%) alcançaram RP. Desses 40 pacientes, 15 pacientes inicialmente tiveram uma RP como resposta global da doença, que melhorou para RC ao longo do tempo; a maioria dos pacientes (13/15) alcançou a conversão da RP para RC até 6 meses pós-infusão de tisagenlecleucel. Nenhum paciente que recebeu infusão de Kymriah® foi submetido a transplante após atingir RC ou RP.

As análises de subgrupo demonstraram um efeito do tratamento homogêneo e consistente entre os subgrupos principais de dados demográficos e prognósticos, independentemente das linhas de terapia anteriores (TRG 51,9% e 55,3% em pacientes com ≤ 2 linhas de terapias e > 2 linhas de terapia, respectivamente), TCTH anterior (TRG de 49,1% e 59,1% em pacientes sem ou com TCTH anterior, respectivamente), doença recidivada ou refratária (TRG 64,6% e 43,1%, respectivamente) ou fatores biológicos, como células de origem (TRG de 55,6% no subtipo não GCB e 49,0% no subtipo GCB) e linfoma duplo ou triplo hit e com expressão de Bcl-2 e c-myc (TRG de 41,2% em participantes com linfoma duplo ou triplo hit).

Tabela 2 C2201: Resultados de eficácia em pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco

Desfecho primário	N = 99
Taxa de resposta global (TRG) (RC+RP) ^{1,2} , <i>n</i> (%)	53 (53,5)
IC de 95%	(43,2; 63,6)
	$p < 0,0001$
RC, <i>n</i> (%)	40 (40,4)
RP, <i>n</i> (%)	13 (13,1)
Duração da resposta (DDR)³	N = 53
Mediana (meses) (IC de 95%)	Não alcançada (10,0, NE ⁵)
Probabilidade % de ficar livre de recidiva em 12 meses	63,2%
Probabilidade % de ficar livre de recidiva em 18 meses	63,2%

Outros desfechos secundários	N = 115
Sobrevida global (SG) ⁴	
Mediana (meses) (IC de 95%)	10,3 (6,6; 21,1)
Probabilidade % de sobrevida em 12 meses	47,9%
Probabilidade % de sobrevida em 24 meses	39,1%

¹ A TRG foi calculada com base nos primeiros 99 pacientes que receberam Kymriah[®] fabricado na unidade da Novartis EUA e que concluíram pelo menos 3 meses de acompanhamento ou descontinuaram precocemente.

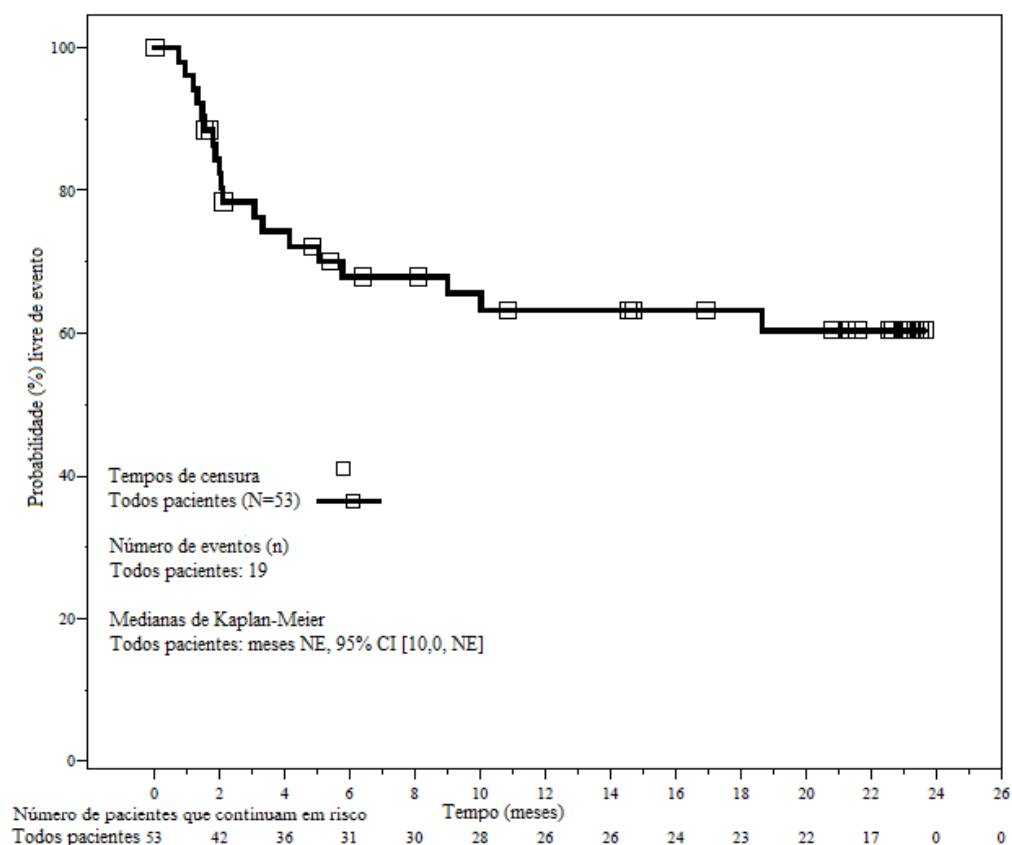
² O valor de p é exibido apenas como estatística descritiva, sem interpretação inferencial (uma vez que a hipótese nula de TRG < 20% já havia sido rejeitada com p < 0,0001 em uma análise preliminar anterior).

³ A DDR foi definida como o tempo desde a obtenção da RC ou RP, o que ocorrer primeiro, até recidiva ou morte decorrente de LDGCB (N = 53)

⁴ A SG foi definida como o tempo desde a data da infusão de Kymriah[®] até a data da morte por qualquer causa (N = 115)

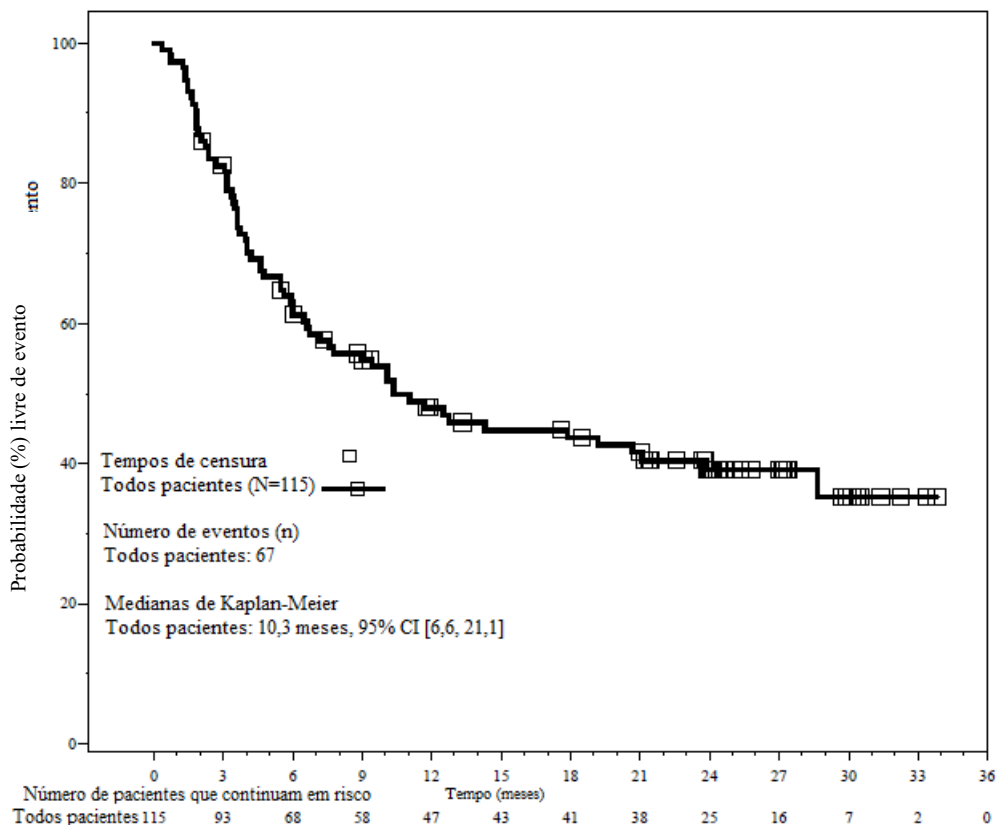
⁵ Não estimável

Figura 3 Gráfico de Kaplan-Meier da duração da resposta (DDR) por avaliação do CRI para responsivos na coorte principal (conjunto de análise de eficácia)



- Apenas os pacientes que alcançaram RC ou RP foram incluídos.
- O tempo foi relativo ao início da resposta, 1 mês = 30,4375 dias.

Figura 4 Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida global (SG) (conjunto completo de análise)



Referências bibliográficas

1. CTL019 - 2.5 Clinical Overview - Update of Clinical Pharmacology: renal, hepatic impairment and elderly patients. Novartis. 24-Aug-2010.
2. CTL019 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis. 2017.
3. CCTL019B2202 (IA report) Interim Study Report Jan-2017 and Oct-2017: A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Novartis. 2017.
4. CTL019 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis. 2017.
5. CTL019 - 2.7.4 Summary of Clinical Safety. Novartis. 2017.
6. CTL019C2201 CSR:A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B- cell lymphoma (DLBCL). Novartis. 2017.
7. CTL019 - 2.7.4 Summary of Clinical Safety in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 30-day update. Novartis. 9-Nov-2017.
8. [Clinical Overview Addendum] CTL019 - 2.5 Clinical Overview – In Pediatric and young adult relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). Novartis. Jan-2018.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington, et al (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol; 32(27):3059-68.
10. CTL019 - 2.5 Clinical Overview – In Pediatric and young adult relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL); in Adult patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Novartis. Jul-2019.
11. CTL019 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - In Pediatric and Young Adult Relapsed/Refractory (r/r) B cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Novartis. Jul-2019.

12. CTL019 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - In adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Novartis. Jul-2019.
13. CCTL019B2202 (IA report) Interim Study Report for updated analysis of primary endpoint with a data cutoff of 13 Apr 2018: A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). Novartis. Jul-2019.
14. CTL019C2201 Interim Clinical Study Report for updated analysis of primary endpoint with a data cutoff of 11-Dec-2018 - A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Novartis. Jul-2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

Após a infusão de Kymriah® em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B r/r e pacientes com LDGCB r/r, as células T positivas para CAR tipicamente exibiram uma expansão inicial rápida seguida por um declínio biexponencial mais lento.

Cinética celular em pacientes pediátricos com LLA de células B

Um resumo dos parâmetros de cinética celular do tisagenlecleucel em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B é apresentado na Tabela 3 abaixo.

A expansão máxima (C_{máx}) foi aproximadamente 61,2% maior em pacientes com remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da medula (RC/RCi) (*n* = 105) comparados com pacientes não responsivos (NR) (*n* = 10) conforme medido por qPCR. A persistência do transgene foi detectada em até 916 dias em pacientes responsivos nos estudos B2202 e B2205J consolidados. Esses dados exprimem a função potencial da expansão e da persistência na obtenção de uma resposta clínica. Uma expansão tardia e menor foi observada em pacientes não responsivos (*N* = 12) em comparação com pacientes responsivos (*N* = 105).

Tabela 3 Parâmetros cinéticos celulares do tisagenlecleucel em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B r/r (B2202, B2205J)

Parâmetro	Estatística resumida	Pacientes responsivos (RC/RCi) <i>N</i> = 105	Pacientes não responsivos (NR) <i>N</i> = 12
C _{máx} (cópias/microgramas)	Média geométrica (CV%), <i>n</i>	35.300 (154,0), 103	21.900 (80,7), 10
T _{máx} (dia)	Mediana [mín.; máx.], <i>n</i>	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC _{0-28d} (cópias/microgramas*dia)	Média geométrica (CV%), <i>n</i>	309.000 (178,1), 103	232.000 (104,5), 8
T _½ (dia)	Média geométrica (CV%), <i>n</i>	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T _{último} (dia)	Mediana [mín.; máx.], <i>n</i>	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Cinética celular em pacientes com LDGCB

Um resumo dos parâmetros de cinética celular do tisagenlecleucel em pacientes com LDGCB é apresentado na Tabela 4 abaixo.

A AUC_{0-28d} e a C_{máx} foram semelhantes entre pacientes responsivos (RC e RP - Remissão Parcial) e pacientes não responsivos (DE, DP e pacientes com estado de resposta desconhecido) com base na resposta clínica no mês 3.

Tabela 4 Parâmetros cinéticos celulares do tisagenlecleucel em pacientes com LDGCB r/r

Parâmetro	Estatística resumida	Pacientes responsivos (RC e RP) N = 43	Pacientes não responsivos (DE/DP/desconhecido) N = 72
C _{máx} (cópias/microgramas)	Média geométrica (CV%), <i>n</i>	5840 (254,3), 43	5460 (326,8), 65
T _{máx} (dia)	Mediana [mín.; máx.], <i>n</i>	9,00 [5,78; 19,8], 43	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28d} (cópias/microgramas*dia)	Média geométrica (CV%), <i>n</i>	61200 (177,7), 40	67000 (275,2), 56
T _½ (dia)	Média geométrica (CV%), <i>n</i>	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{último} (dia)	Mediana [mín.; máx.], <i>n</i>	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Terapia concomitante com tocilizumabe e corticosteroides

Em pacientes tratados com tocilizumabe ou esteroides em baixa dosagem para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (SLC), o transgene do tisagenlecleucel continua a se expandir e persiste após a administração de tocilizumabe e esteroides em baixa dosagem.

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos. **Código ATC:** L01XX71

Mecanismo de ação

O tisagenlecleucel é uma terapia antineoplásica imunocelular autóloga, que envolve a reprogramação das próprias células T do paciente por meio de um transgene, que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR) para identificar e eliminar células que expressam CD19. O CAR é constituído por um fragmento de anticorpo murino de cadeia simples que reconhece CD19 e é fundido em domínios de sinalização intracelular de 4-1BB (CD137) e CD3-zeta. O componente CD3-zeta é essencial para iniciar a ativação da célula T e a atividade antitumoral, ao passo que o 4-1BB amplia a expansão e a persistência do tisagenlecleucel. Mediante ligação com as células que expressam CD19, o CAR transmite um sinal, promovendo a expansão e a ativação de células T, a eliminação de células-alvo e a persistência de tisagenlecleucel.

Propriedades farmacocinéticas

Cinética celular

Distribuição

Em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B, o tisagenlecleucel demonstrou estar presente no sangue e na medula óssea após 2 anos. Em relação ao particionamento entre sangue e medula óssea, a concentração de Kymriah® na medula óssea foi 47,2% da concentração sérica no dia 28, e nos meses 3 e 6, essa distribuição foi de 68,3% e 69%, respectivamente. O tisagenlecleucel também se estende e persiste no líquido cefalorraquidiano em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B (estudo B2101J) por até 1 ano.

Em pacientes com LDGCB (estudo C2201), o Kymriah® foi detectado por até 3 anos no sangue periférico e até o mês 9 na medula óssea de pacientes com resposta completa. Em relação ao particionamento entre sangue e medula óssea, a concentração de Kymriah® na medula óssea foi de aproximadamente 70% da concentração sérica no dia 28 e de 50% no mês 3 em pacientes responsivos e não responsivos.

Metabolismo

Não aplicável, Kymriah® é uma terapia imunocelular.

Eliminação

O perfil de eliminação de Kymriah® inclui um declínio no sangue periférico de forma biexponencial e na medula óssea.

Linearidade/não linearidade

Não há relação aparente entre a dose e a AUC_{0-28d} ou a C_{máx}.

Populações especiais

População idosa (65 anos de idade ou mais)

O impacto da idade na cinética celular foi avaliado na faixa etária de 22 a 76 anos em pacientes com LDGCB (estudo C2201). A AUC_{0-28d} em pacientes ≥ 65 anos de idade foi observada como sendo 49,1% e 64,0% menor do que pacientes ≥ 40 a < 65 anos e < 40 anos, respectivamente. Essas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes devido à alta variabilidade associada aos parâmetros de exposição.

Gênero

O gênero não é uma característica significativa que influencia a expansão do tisagenlecleucel em pacientes com LLA de células B e LDGCB. No estudo B2202, havia 43% de pacientes do sexo feminino e 57% do sexo masculino e, no estudo C2201, havia 38% de pacientes do sexo feminino e 62% do sexo masculino.

Raça/etnia

Há evidências limitadas de que a raça/etnia afeta a expansão de Kymriah[®] em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA e LDGCB. No estudo B2202, havia 73,4% de pacientes caucasianos, 12,7% de asiáticos e 13,9% de outras etnias.

No estudo C2201, havia 85% de pacientes caucasianos, 9% de asiáticos, 4% de negros ou afro-americanos e três pacientes (3%) cuja raça era desconhecida.

Peso corporal

Em pacientes com LDGCB e LLA, através das faixas de peso (LDGCB: 38,4 a 186,7 kg; LLA: 14,4 a 137 kg), os gráficos de dispersão dos parâmetros cinéticos celulares de qPCR *versus* peso não revelaram relação aparente entre os parâmetros cinéticos celulares e o peso.

Insuficiência renal e hepática

Kymriah[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e renal.

Transplante de células-tronco anterior

Um transplante de células-tronco anterior não afetou a expansão/persistência do tisagenlecleucel em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B ou pacientes adultos com LDGCB.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, a imunogenicidade humoral do tisagenlecleucel foi medida pela determinação de anticorpos anti-CAR19 murino (anti-mCAR19) no soro pré e pós-administração. A maioria dos pacientes apresentou resultado positivo para anticorpos anti-mCAR19 pré-dose entre os pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA (B2202, 91,1%) e adultos com LDGCB (C2201, 93,9%).

Anticorpos anti-mCAR19 induzidos pelo tratamento foram encontrados em 40,5% dos pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA e em 8,7% dos pacientes adultos com LDGCB. Anticorpos preexistentes e induzidos pelo tratamento não foram associados a um impacto na resposta clínica nem influenciaram a expansão e persistência do tisagenlecleucel. Não há evidências de que a presença de anticorpos anti-mCAR19 preexistentes e induzidos pelo tratamento afete a segurança ou a efetividade do Kymriah[®].

Não foram observadas respostas de imunogenicidade de células T em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B e pacientes adultos com LDGCB r/r.

Dados de segurança não clínica

A avaliação da segurança não clínica de Kymriah[®] abordou as preocupações de segurança do potencial crescimento celular descontrolado de células T transduzidas *in vitro* e *in vivo*, bem como toxicidade, biodistribuição e persistência relacionadas à dose. Nenhum desses riscos foi identificado com base nesses estudos.

Na ausência de modelos não clínicos *in vivo* validados, a síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou síndrome de lise tumoral (SLT) não puderam ser avaliadas em estudos com animais.

Farmacologia de segurança e toxicidade com doses repetidas

Não foram realizados estudos de farmacologia de segurança devido à distribuição tecidual limitada do alvo (ou seja, a CD19 é expressa exclusivamente em células B no sangue e nos tecidos linfáticos) e devido ao princípio farmacológico (ou seja, citotoxicidade mediada por células T específicas ao alvo) não justifica esses estudos de segurança. Não foram realizados estudos de toxicidade de doses repetidas.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Ensaio de genotoxicidade e estudos de carcinogenicidade em roedores não são adequados para avaliar o risco de mutagênese insercional para produtos de terapia celular geneticamente modificada. Não estão disponíveis modelos animais alternativos adequados.

Estudos de expansão *in vitro* com células T positivas para CAR (Kymriah®) provenientes de doadores saudáveis e pacientes (Kymriah®) não mostraram evidência de transformação e/ou imortalização de células T. Estudos *in vivo* em camundongos imunocomprometidos não mostraram sinais de crescimento celular anormal nem sinais de expansão celular clonal por até 7 meses, o que representa o período de observação significativo mais longo para modelos de camundongos imunocomprometidos. Uma análise do sítio de inserção genômica do vetor de lentivírus foi realizada nos produtos de Kymriah® de 14 doadores individuais (12 pacientes e 2 voluntários saudáveis). Não houve evidência de integração preferencial próxima aos genes de interesse ou crescimento preferencial de células que abrigam sítios de integração de interesse.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de segurança reprodutiva não clínicos, uma vez que não há um modelo animal adequado disponível.

Estudos em animais jovens

Não foram realizados estudos de toxicidade juvenil.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kymriah® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tisagenlecleucel ou a qualquer componente da formulação do produto, incluindo dimetilsulfóxido (DMSO) ou dextrana.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informações ao paciente

Antes da infusão, o paciente deve ler a “Bula do paciente: Informações ao Paciente”. Em especial, o paciente deve ser cuidadosamente orientado a informar ao médico, imediatamente, em caso de síndrome de liberação de citocinas (SLC), sintomas neurológicos ou outras toxicidades que ocorrerem após a infusão de Kymriah® e, deve ser orientado a permanecer a uma distância de até 1 hora do local onde foi administrado o tratamento com Kymriah® por pelo menos 4 semanas.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os pacientes tratados com Kymriah® não devem doar sangue, órgãos, tecidos, espermatozoides, oócitos nem outras células.

Síndrome de liberação de citocinas

A síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo eventos de ameaça à vida ou fatais, ocorreu frequentemente após a infusão de Kymriah®. Em quase todos os casos, o desenvolvimento de SLC ocorreu de 1 a 10 dias (início mediano em 3 dias) após infusão de Kymriah® em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B e entre 1 a 9 dias (início mediano em 3 dias) após infusão de Kymriah® em pacientes adultos com LDGCB. O tempo mediano até a resolução de SLC foi de 8 dias para LLA de células B e 7 dias para LDGCB.

Os sinais e sintomas da SLC podem incluir febre alta, hipotensão, hipóxia, dispneia, taquipneia, taquicardia, fadiga, dor de cabeça, enrijecimento, mialgia, artralgia, náusea, vômitos, diarreia, diaforese, erupção cutânea e anorexia. Também pode ser observada disfunção orgânica, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência renal e lesão hepática acompanhada de aspartato aminotransferase (AST) elevada, alanina aminotransferase (ALT) elevada ou bilirrubina total elevada. Além disso, coagulação intravascular disseminada (CID) com baixos níveis de fibrinogênio, síndrome de extravasamento capilar (SEC), síndrome de ativação macrofágica (SAM) e linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)

podem ocorrer no contexto da SLC. Os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto aos sinais ou sintomas desses eventos, incluindo febre.

Tratamento da síndrome de liberação de citocinas associada ao Kymriah®

A SLC deve ser tratada apenas com base na apresentação clínica do paciente e de acordo com o algoritmo de tratamento de SLC apresentado na Tabela 5. Uma terapia baseada em anti-interleucina-6 como tocilizumabe foi administrada para SLC moderada ou grave associada ao Kymriah®. No mínimo, duas doses de tocilizumabe por paciente devem estar disponíveis no centro antes da infusão de Kymriah®. O centro de tratamento deve ter acesso em tempo hábil a doses adicionais de tocilizumabe. Corticosteroides podem ser administrados em casos de emergências de ameaça à vida. O tisagenlecleucel continua a se expandir e persiste após a administração de tocilizumabe e corticosteroides. Pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente significativa devem ser tratados segundo os padrões de atendimento crítico; devem ser consideradas medidas tais como ecocardiografia. Antagonistas de fator de necrose tumoral (TNF) não são recomendados para o tratamento de SLC associada ao Kymriah®.

Os fatores de risco da SLC grave em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B são de alta carga tumoral antes da infusão de Kymriah®, carga tumoral descontrolada ou acelerada após quimioterapia de linfodepleção, infecção ativa e início precoce de febre ou SLC após a infusão de Kymriah®. A alta carga tumoral antes da infusão de Kymriah® foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de SLC grave em pacientes adultos com LDGCB.

Antes da administração de Kymriah®, deve-se fazer esforços para baixar e controlar a carga tumoral do paciente.

Em todas as indicações, deve-se fornecer tratamento profilático e terapêutico adequado para infecções, e a resolução completa de qualquer infecção existente deve ser assegurada. Infecções também podem ocorrer durante a SLC e podem aumentar o risco de um evento fatal.

Um algoritmo de tratamento detalhado para o gerenciamento de SLC (Lee et al. 2014) é apresentado abaixo na Tabela 5.

Tabela 5 Manejo da SLC

Gravidade da SLC	Tratamento sintomático	Tocilizumabe	Corticosteroides
Sintomas leves exigindo apenas tratamento sintomático, por exemplo: - febre baixa - fadiga - anorexia - etc.	Excluir outras causas (por exemplo, infecção) e tratar sintomas específicos com, por exemplo, antipiréticos, antieméticos, analgésicos, etc. Se neutropênico, administrar antibióticos de acordo com as diretrizes locais.	Não aplicável	Não aplicável
Sintomas exigindo intervenção moderada: - febre alta - hipóxia - hipotensão leve	Antipiréticos, oxigênio, fluidos intravenosos e/ou vasopressores em dose baixa, conforme necessário.	Se não houver melhora após o tratamento sintomático, administrar tocilizumabe i.v. durante 1 hora. - 8 mg/kg (dose máxima de 800 mg) se peso corpóreo \geq 30 kg - 12 mg/kg se peso corpóreo < 30 kg	Se não houver melhora entre 12-18 horas de tocilizumabe, administrar uma dose de 2 mg/kg de metilprednisolona i.v. (ou equivalente) até o vasopressor e oxigênio não forem mais necessários e, em seguida reduzir gradualmente.
Sintomas exigindo intervenção agressiva: - Hipóxia que requer suplementação de oxigênio de alto fluxo ou - Hipotensão exigindo vasopressor de alta dose ou vasopressores múltiplos	Oxigênio de alto fluxo, fluidos intravenosos e vasopressor de alta dose. Tratar outras toxicidades de órgãos de acordo com as diretrizes locais.	Se não houver melhora, repetir a cada 8 horas (máximo de 4 doses)*	
Sintomas de risco de vida: - Instabilidade hemodinâmica apesar de fluidos i.v. e vasopressores - Piora da dificuldade respiratória - Deterioração clínica rápida	Ventilação mecânica. Fluidos intravenosos e altas doses de vasopressor. Tratar outras toxicidades de órgãos de acordo com as diretrizes locais.		

*Se não houver melhora após o tocilizumabe e esteróides, considerar outras terapias anticitocinas e anticélulas T de acordo com a política institucional e as diretrizes publicadas.

Estratégias alternativas de manejo da SLC podem ser implementadas baseadas em guias acadêmicos ou institucionais apropriados.

Toxicidades neurológicas

Toxicidades neurológicas, em especial sinais e sintomas de encefalopatia, estado de confusão e/ou delírio podem ocorrer com o Kymriah® e podem ser graves ou representar ameaça à vida. Outras manifestações incluem depressão do nível de consciência, convulsões, afasia e distúrbio da fala. A maioria das toxicidades neurológicas ocorreu em até 8 semanas após a infusão de Kymriah® e foi transitória. O tempo mediano para início dos primeiros eventos neurológicos ocorrendo a qualquer momento após a infusão de Kymriah® foi de 8 dias em LLA de células B e 6 dias em LDGCB. O tempo mediano até a resolução foi de 7 dias para LLA de células B e 13 dias para LDGCB.

Eventos neurológicos podem ser concomitantes com a SLC, após resolução da SLC ou na ausência da SLC.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a eventos neurológicos. No caso de eventos neurológicos, os pacientes devem ser diagnosticados e tratados dependendo da fisiopatologia subjacente e de acordo com o padrão de tratamento local.

Infecções e neutropenia febril

Pacientes com infecção ativa e não controlada não devem começar o tratamento com Kymriah® até que a infecção seja solucionada. Antes da infusão de Kymriah®, a profilaxia de infecção deve seguir as diretrizes padrão (como o Consenso

da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre células geneticamente modificadas) com base no grau da imunossupressão prévia.

Ocorreram infecções graves, incluindo infecções com ameaça à vida ou fatais em pacientes após a infusão de Kymriah®. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção e tratados de modo adequado. Conforme apropriado, devem ser administrados antibióticos profiláticos, e exames de vigilância devem ser realizados antes e durante o tratamento com Kymriah®. Sabe-se que as infecções complicam o curso e o tratamento de SLC concomitante.

Neutropenia febril foi observada em pacientes após a infusão de Kymriah® e pode ser concomitante com SLC. Em caso de neutropenia febril, a infecção deve ser avaliada e tratada adequadamente com antibióticos de amplo espectro, fluidos e outros cuidados de apoio, conforme clinicamente indicado.

Em pacientes que atingem remissão completa após o Kymriah®, resultando em níveis baixos de imunoglobulina, pode haver aumento do risco de infecções. No caso de pacientes com níveis baixos de imunoglobulina, medidas preventivas, como reposição de imunoglobulina e rápida atenção aos sinais e sintomas de infecção, devem ser implementadas de acordo com a idade e diretrizes padrão específicas.

Os pacientes devem ser diagnosticados para infecções oportunistas do SNC, incluindo eventos com início tardio em pacientes com eventos neurológicos, e devem ser manejados dependendo da fisiopatologia subjacente e de acordo com o padrão de atendimento local.

Citopenias prolongadas

Os pacientes podem continuar a exibir citopenias por várias semanas após quimioterapia de linfodepleção e Kymriah® e devem ser tratados de acordo com as diretrizes padrão. A maioria dos pacientes que apresentaram citopenias no dia 28 após o tratamento com Kymriah® alcançou grau 2 ou menos em até três meses após o tratamento. A neutropenia prolongada foi associada com risco aumentado de infecção. Fatores de crescimento mieloides, particularmente o fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), têm o potencial de agravar os sintomas da SLC e não são recomendados durante as 3 primeiras semanas após a infusão de Kymriah® e até que a SLC tenha sido solucionada.

Doenças malignas secundárias

Os pacientes tratados com Kymriah® podem desenvolver doenças malignas secundárias e, desse modo, devem ser monitorados por toda a vida. Caso ocorra uma doença maligna secundária, a Novartis deverá ser contatada para obter instruções para coletar amostras do paciente para testes.

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia podem ocorrer em pacientes após a infusão de Kymriah®. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorados após o tratamento com Kymriah®. Em pacientes com níveis baixos de imunoglobulina, medidas preventivas, como precauções contra infecção, profilaxia antibiótica e reposição de imunoglobulina, devem ser adotadas de acordo com a idade e as diretrizes padrão (como o Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre células geneticamente modificadas).

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas vivas durante ou após a terapia com Kymriah® não foi estudada. Não se recomenda vacinação com vacinas vivas por pelo menos 6 semanas antes do início da quimioterapia de linfodepleção, durante o tratamento com Kymriah® e até a recuperação imunológica após o tratamento com Kymriah®.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT), que pode ser grave, foi ocasionalmente observada. Para minimizar o risco de SLT, os pacientes com ácido úrico elevado ou alta carga tumoral devem receber alopurinol ou uma profilaxia alternativa antes da infusão de Kymriah®. Os sinais e sintomas de SLT devem ser monitorados e os eventos tratados de acordo com as diretrizes padrão.

Transplante de células-tronco anterior

Não se recomenda que os pacientes sejam submetidos a transplante alogênico de células-tronco (TCT) em até 4 meses antes da terapia com Kymriah® devido ao risco potencial de piora da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) com Kymriah®. A leucaférese para fabricação de Kymriah® deve ser realizada pelo menos 12 semanas após TCT alogênico.

Reativação viral

A reativação viral, por exemplo, reativação do vírus da hepatite B (HBV), pode ocorrer em pacientes tratados com medicamentos direcionados contra células B e poderia resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Tratamento anterior com terapia anti-CD19

Há experiência limitada com Kymriah® em pacientes expostos previamente à terapia direcionada a CD19.

Interferência nos testes sorológicos

Devido à existência limitada de informações genéticas idênticas entre o vetor de lentivírus usado para produzir o Kymriah® e o HIV, alguns testes de ácido nucleico (NAT) comerciais de HIV podem apresentar um resultado falso-positivo.

Conteúdo de dextrana e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 11 mg de dextrana e 82,5 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por mL. Cada um desses excipientes é conhecido por possivelmente causar reação anafilática após a administração parenteral. Todos os pacientes devem ser observados atentamente durante o período de infusão.

Risco fetal

Não existem dados pré-clínicos ou clínicos para avaliar se Kymriah® constitui um risco a uma gestante ou ao feto (vide item “Gravidez, lactação e homens e mulheres com potencial reprodutivo”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Devido ao potencial de toxicidades neurológicas, os pacientes que recebem Kymriah® correm risco de alteração ou diminuição da consciência, coordenação ou convulsões nas 8 semanas seguintes à infusão. Os pacientes são aconselhados a não dirigir e se envolver em ocupações ou atividades perigosas, como operar máquinas pesadas ou maquinário potencialmente perigoso durante este período inicial.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

Gravidez, lactação, homens e mulheres potencialmente férteis

- Gravidez

Resumo dos riscos

Não há dados disponíveis sobre o uso de Kymriah® em gestantes. Nenhum estudo em animais foi realizado com o Kymriah® para avaliar se ele pode causar danos fetais ao ser administrado a gestantes. Não se sabe se Kymriah® tem o potencial de ser transferido para o feto via placenta, podendo causar toxicidade fetal, incluindo linfocitopenia de células B. Kymriah® não é recomendado durante a gestação e a mulheres com potencial reprodutivo que não usam contracepção.

Gestantes devem ser aconselhadas sobre os riscos potenciais para o feto. A gravidez após a terapia com Kymriah® deve ser discutida com o médico responsável pelo tratamento.

Gestantes que receberam Kymriah® podem ter hipogamaglobulinemia. A avaliação dos níveis de imunoglobulina é indicada em recém-nascidos de mães tratadas com Kymriah®.

- Lactação

Não se sabe se as células de Kymriah® são transferidas ao leite materno. Não é possível excluir um risco ao lactente. As mulheres que estiverem amamentando devem ser aconselhadas sobre o risco potencial para lactentes.

Após a administração de Kymriah®, a amamentação deve ser discutida com o médico responsável pelo tratamento.

- Homens e mulheres potencialmente férteis

Kymriah® tem potencial de causar toxicidade fetal.

- Testes de gravidez

Em mulheres com potencial reprodutivo, deve ser verificado se está grávida antes de se iniciar o tratamento com Kymriah®.

- Contraceção

Mulheres com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes (ou seja, métodos que resultem em taxas inferiores a 1% de gravidez) após a administração de Kymriah®.

Homens sexualmente ativos, que receberam Kymriah®, devem usar preservativo durante a relação sexual com uma mulher com potencial reprodutivo ou gestante. Os dados de exposição são insuficientes para oferecer uma recomendação em relação à duração da contracepção após o tratamento com Kymriah®.

A gravidez ou a concepção de um bebê após a terapia com Kymriah® deve ser discutida com o médico responsável pelo tratamento.

- Infertilidade

Não há dados sobre o efeito do Kymriah® sobre a fertilidade masculina e feminina. Os efeitos de Kymriah® na fertilidade não foram avaliados em estudos com animais.

Este medicamento pertence à categoria C de risco à gravidez e **não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com tisagenlecleucel.

A administração concomitante de agentes conhecidos por inibir a função das células T não foi formalmente estudada. A administração de tocilizumabe e esteroides de acordo com o algoritmo de tratamento da síndrome de liberação de citocinas não impacta a expansão e a persistência de células T CAR. A administração concomitante de agentes conhecidos por estimular a função das células T não foi investigada e os efeitos são desconhecidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kymriah® deve ser armazenado e transportado em um sistema com monitoramento de temperatura ≤ -120 °C.

Não descongelar o produto até estar pronto para uso.

Para cuidados de armazenamento após o descongelamento consulte a seção 8. Posologia e Modo de Usar.

NÃO RECONGELAR.

O prazo de validade é de 9 meses na temperatura ≤ -120 °C a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Kymriah® é uma dispersão de células incolor a ligeiramente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A fabricação e a liberação de Kymriah® usualmente ocorre de 3 a 4 semanas.

Kymriah® deve ser administrado em um centro de tratamento que tenha sido qualificado pelo detentor do registro do produto. A terapia deve ser iniciada sob a direção e supervisão de um profissional de saúde experiente no tratamento de doenças malignas hematológicas, treinado para administrar Kymriah® e manejar pacientes tratados com Kymriah®. Pelo menos duas doses de tocilizumabe por paciente, para uso no caso de síndrome de liberação de citocinas, e equipamento de emergência devem estar disponíveis no centro de tratamento antes da infusão. O centro de tratamento deve ter acesso, em tempo hábil, a doses adicionais de tocilizumabe (vide Tabela 5).

Somente para uso autólogo.

Somente para uso intravenoso. Não deve ser usado filtro de depleção de leucócitos.

Para tratamento único.

- Esquema posológico

Kymriah® é fornecido como um tratamento de uso único.

Dose em pacientes pediátricos e adultos jovens com doenças de células B:

- Para pacientes com até 50 kg: 0,2 a $5,0 \times 10^6$ células CAR-T positivas viáveis /Kg de peso corporal.
- Para pacientes com mais de 50 kg: 0,1 a $2,5 \times 10^8$ células CAR-T positivas viáveis (não baseada em peso).

Dose em pacientes com LDGCB:

- 0,6 a $6,0 \times 10^8$ células CAR-T positivas viáveis (não baseada em peso).

Condicionamento pré-tratamento (quimioterapia de linfodepleção)

Recomenda-se que a quimioterapia de linfodepleção seja administrada antes da infusão de Kymriah®, a menos que a contagem de leucócitos (WBC) dentro de uma semana antes da infusão seja ≤ 1.000 células/microlitro.

Recomenda-se que Kymriah® seja infundido entre 2 a 14 dias após o término da quimioterapia de linfodepleção. A disponibilidade de Kymriah® deve ser confirmada antes do início do regime de linfodepleção.

Se houver um atraso de mais de 4 semanas entre a conclusão da quimioterapia de linfodepleção e a infusão de Kymriah® e a contagem de leucócitos for > 1.000 células/microlitro, então, o paciente deverá ser tratado novamente com quimioterapia de linfodepleção antes de receber o Kymriah®.

LLA de células B: O regime quimioterápico de linfodepleção recomendado é:

- Fludarabina (30 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 4 dias) e ciclofosfamida (500 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 2 dias, começando com a primeira dose de fludarabina).

Caso o paciente tenha apresentado anteriormente uma cistite hemorrágica de grau 4 com ciclofosfamida ou demonstrado um estado quimiorrefratário a um regime contendo ciclofosfamida, administrado logo antes da quimioterapia de linfodepleção, neste caso o seguinte esquema poderá ser utilizado:

- Citarabina (500 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 2 dias) e etoposídeo (150 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 3 dias, começando com a primeira dose de citarabina).

LDGCB: O regime quimioterápico de linfodepleção recomendado é:

- Fludarabina (25 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 3 dias) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 3 dias, começando com a primeira dose de fludarabina).

Caso o paciente tenha apresentado anteriormente uma cistite hemorrágica de grau 4 anterior com ciclofosfamida ou demonstrado um estado quimiorrefratário a um regime contendo ciclofosfamida administrado logo antes da quimioterapia de linfodepleção, neste caso o seguinte esquema poderá ser utilizado:

- Bendamustina (90 mg/m^2 por via intravenosa diariamente por 2 dias).

- Populações especiais

Insuficiência renal e hepática

Por ser uma terapia à base de células, não se espera que ocorra eliminação renal ou metabolismo hepático do Kymriah®. Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Pacientes pediátricos

LLA de células B: Não foram realizados estudos formais em pacientes pediátricos com menos de 3 anos de idade.

LDGCB: Não foram realizados estudos formais em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade.

Pacientes idosos (65 anos de idade ou mais)

LLA de células B: A experiência disponível em adultos com LLA de células B recidivada ou refratária na população de pacientes com 65 anos de idade ou mais é limitada. A segurança e a eficácia de Kymriah® nesta população não foram estabelecidas.

LDGCB: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com 65 anos de idade ou mais (consulte a seção 2. Resultados de eficácia).

Pacientes soropositivos para o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Não há experiência na fabricação de Kymriah® para pacientes com um teste positivo para HIV ou com HBV ativo ou HCV ativo. O material para leucaférese desses pacientes não será aceito para a fabricação de Kymriah®. A triagem para HBV, HCV e HIV deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes da coleta de células para fabricação.

Pacientes soropositivos para o vírus linfotrófico de células T humana (HTLV)

A triagem para HTLV deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes da coleta das células para fabricação.

As doenças-alvo de tisagenlecleucel são uma ameaça à vida e as opções de tratamento alternativo são limitadas ou não existem. Portanto, considera-se que o benefício do tratamento supera o risco de possível reativação viral.

A decisão de prescrever e administrar tisagenlecleucel em um paciente com HTLV positivo deve ser baseada na avaliação do médico responsável pelo tratamento se o benefício antecipado supera o risco e se existem opções alternativas apropriadas.

Leucemia ou linfoma no sistema nervoso central (SNC) ativo

Há experiência limitada de uso de Kymriah® em pacientes com leucemia ativa no SNC e linfoma ativo no SNC. Desse modo, o risco/benefício do Kymriah® não foi estabelecido nessas populações.

Doenças concomitantes

Os pacientes com distúrbio ativo do SNC ou função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca inadequada foram excluídos dos estudos. É provável que esses pacientes sejam mais vulneráveis às consequências das reações adversas descritas após a infusão de Kymriah® e necessitem de atenção especial.

Terapia provisória/possível piora da doença

Enquanto o Kymriah® está sendo fabricado, quimioterapia adicional (terapia provisória) pode ser necessária para estabilizar a doença. Neste caso, o médico responsável deve aconselhar o paciente com relação as reações adversas que podem ser graves ou representar ameaça à vida.

Monitoramento de segurança antes da infusão

Devido aos riscos associados ao tratamento com Kymriah®, a infusão deve ser interrompida até a resolução de qualquer um dos quadros clínicos a seguir (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

- Reações adversas graves não resolvidas (especialmente reações pulmonares, reações cardíacas ou hipotensão) decorrentes de quimioterapias anteriores.
- Infecção ativa e não controlada.
- Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) ativa.
- Piora clínica significativa da carga de leucemia ou rápida progressão de linfoma após quimioterapia de linfodepleção.

- Modo de administração

Pré-medicação:

Para minimizar potenciais reações agudas à infusão, recomenda-se pré-medicação com acetaminofeno/paracetamol e difenidramina ou outro anti-histamínico H1 dentro de aproximadamente 30 a 60 minutos antes da infusão de Kymriah®. O uso profilático de corticosteroides sistêmicos deve ser evitado, pois pode interferir na atividade de Kymriah® (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

Avaliação clínica antes da infusão

O tratamento com Kymriah® deve ser adiado em determinados pacientes com fatores de risco de segurança, conforme detalhado na seção 5. Advertências e precauções.

Monitoramento após infusão

- Após a infusão de Kymriah®, os pacientes devem ser monitorados diariamente durante os 10 primeiros dias quanto aos sinais e sintomas de síndrome de liberação de citocinas, eventos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar hospitalização aos primeiros sinais e sintomas de síndrome de liberação de citocinas e/ou eventos neurológicos.
- Depois dos 10 primeiros dias após a infusão, o paciente deve ser monitorado a critério do médico.
- Os pacientes devem ser orientados a permanecer nas proximidades (até 1 hora de distância) de uma instalação clínica qualificada por pelo menos 4 semanas após a infusão.

Precauções a serem adotadas antes do manuseio ou administração de Kymriah®

Kymriah® contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Desse modo, os profissionais de saúde devem adotar as devidas precauções (usar luvas e óculos) ao manusear o Kymriah®, para evitar potencial transmissão de doenças infecciosas, assim como ocorre para quaisquer materiais derivados de humanos.

- Preparo para a infusão

Confirmação da identidade do paciente: Antes da infusão de Kymriah®, a identidade do paciente deve ser compatível com os identificadores do paciente na(s) bolsa(s) de infusão do produto.

Inspecção e descongelamento da(s) bolsa(s) de infusão: O período entre descongelamento e infusão de Kymriah® deve ser coordenado. O horário de início da infusão deve ser confirmado com antecedência e ajustado para o descongelamento, de maneira que o Kymriah® esteja disponível para infusão quando o paciente estiver pronto.

A bolsa de infusão deve ser colocada em uma segunda bolsa, para evitar derramamentos em caso de vazamento e para proteger os acessos de contaminação durante o descongelamento. A(s) bolsa(s) de infusão deve(m) ser examinada(s) quanto a rupturas ou rachaduras antes do descongelamento.

Kymriah® deve ser descongelado a 37 °C utilizando imersão em água ou o método de descongelamento a seco, até que não haja gelo visível na bolsa de infusão. A bolsa de infusão deve ser removida imediatamente do dispositivo de descongelamento e não deve ser armazenada a 37° C após a conclusão do descongelamento.

Depois que Kymriah® tiver sido descongelado e estiver em temperatura de 20° C a 25 °C, ele deve ser infundido em até 30 minutos para manter a viabilidade máxima do produto, incluindo qualquer interrupção durante a infusão.

Se mais de uma bolsa de infusão for recebida para a dose de tratamento, a segunda bolsa só deverá ser descongelada após infusão do conteúdo da bolsa anterior.

Caso a bolsa de Kymriah® pareça ter sido danificada ou esteja vazando, ela não deverá ser usada para infusão e deverá ser descartada de acordo com os procedimentos locais de biossegurança.

- Administração

Kymriah® não deve ser manipulado. Por exemplo, Kymriah® **não** deve ser lavado (preparado e ressuspenso em novos meios) antes da infusão. Todo o conteúdo da bolsa de infusão deve ser infundido.

Kymriah® deve ser administrado como infusão intravenosa através de tubos isentos de látex, sem filtro de depleção de leucócitos, aproximadamente de 10 a 20 mL por minuto por fluxo de gravidade. Deve-se usar solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0.9%) para preparar os tubos antes da infusão, bem como para enxaguar-los posteriormente. Quando o volume total de Kymriah® tiver sido infundido, a bolsa de infusão do produto deverá ser lavada com 10 a 30 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0.9%) por retropreparação para garantir que o maior número possível de células seja infundido no paciente.

Em ensaios clínicos, a injeção intravenosa foi um método alternativo para a administração de baixos volumes de Kymriah®.

- Precauções especiais de descarte

Qualquer produto não utilizado ou material remanescente deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Consulte as diretrizes locais de biossegurança aplicáveis ao manuseio e descarte de produtos contendo organismos geneticamente modificados.

Os produtos de Kymriah® devem ser transportados dentro da instalação em recipientes fechados, inquebráveis e à prova de vazamentos.

Resíduos sólidos e líquidos: Todo material que teve contato com Kymriah® deve ser manuseado e descartado como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com os procedimentos locais do hospital.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança foi baseada em um total de 194 pacientes (com LLA de células B e LDGCB em pacientes pediátricos e adultos jovens) recebendo Kymriah® em dois estudos clínicos principais multicêntricos.

LLA de células B em pacientes pediátricos e adultos jovens

As reações adversas descritas nesta seção foram caracterizadas em 79 pacientes que receberam infusão de Kymriah® no estudo clínico principal, multicêntrico CCTL019B2202.

- As reações adversas não hematológicas mais comuns ($\geq 40\%$) foram síndrome de liberação de citocinas (77%), infecções (72%), hipogamaglobulinemia (53%) e pirexia (42%).
- As anormalidades laboratoriais hematológicas mais comuns foram diminuição na contagem de leucócitos (100%), diminuição da hemoglobina (100%), diminuição na contagem de neutrófilos (100%), diminuição na contagem de linfócitos (100%) e diminuição na contagem de plaquetas (97%).
- Reações adversas de grau 3 e grau 4 foram relatadas em 89% dos pacientes. As reações adversas não hematológicas de grau 3 e grau 4 mais comuns ($> 40\%$) foram SLC (48%).
- As anormalidades laboratoriais hematológicas graus 3 e 4 mais comuns ($> 40\%$) foram diminuição na contagem de leucócitos (97%); diminuição na contagem de linfócitos (96%); diminuição na contagem de neutrófilos (95%); diminuição na contagem de plaquetas (77%) e diminuição da hemoglobina (48%).
- Reações adversas de graus 3 ou 4 foram observadas com mais frequência nas primeiras 8 semanas pós-infusão (82% dos pacientes) em comparação com a mais de 8 semanas pós-infusão (51% dos pacientes).

LDGCB

As reações adversas descritas nesta seção foram caracterizadas em 115 pacientes que receberam infusão de Kymriah® no estudo global, multicêntrico e internacional, ou seja, o estudo clínico principal em andamento CCTL019C2201.

- As reações adversas não hematológicas mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas (57%), infecções (58%), pirexia (35%), diarreia (31%), náusea (29%), hipotensão (25%) e fadiga (27%).
- As anormalidades laboratoriais hematológicas mais comuns foram diminuição de linfócitos (100%), diminuição na contagem de leucócitos (99%), diminuição da hemoglobina (99%), diminuição na contagem de neutrófilos (97%) e diminuição na contagem de plaquetas (95%).
- Reações adversas de grau 3 e 4 foram relatadas em 88% dos pacientes. As reações adversas não hematológicas de grau 3 e 4 mais comuns foram infecções (34%) e síndrome de liberação de citocinas (23%).
- Reações adversas de graus 3 ou 4 foram observadas com mais frequência nas 8 semanas iniciais pós-infusão (82%) em comparação a mais de 8 semanas pós-infusão (48%).

LLA de células B em pacientes pediátricos e adultos jovens

Tabela 6 Reações adversas ao medicamento em qualquer momento após a infusão de Kymriah®, por classe de órgãos e sistemas primária, termo de RAM e grau máximo dos CTCAE no conjunto de segurança do estudo B2202

B2202, N = 79	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático							
Neutropenia febril	27	34	25	32	2	3	Muito comum
Anemia	25	32	9	11	0	0	Muito comum
Hemorragia ¹³	25	32	6	8	2	3	Muito comum
Neutropenia	11	14	2	3	7	9	Muito comum
Trombocitopenia	9	11	3	4	6	8	Muito comum
Linfoistocitose hemofagocítica	5	6	2	3	1	1	Comum
Coagulopatia	5	6	2	3	0	0	Comum
Leucopenia	3	4	1	1	1	1	Comum
Linfopenia	2	3	2	3	0	0	Comum
Pancitopenia	2	3	2	3	0	0	Comum
Distúrbios cardíacos							
Taquicardia ³³	19	24	2	3	1	1	Muito comum
Insuficiência cardíaca ⁴	7	9	4	5	2	3	Comum
Parada cardíaca	3	4	0	0	3	4	Comum
Distúrbios oculares							
Comprometimento visual ³⁷	2	3	0	0	0	0	Comum

B2202, N = 79	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Distúrbios gastrointestinais							
Vômito	25	32	1	1	0	0	Muito comum
Diarreia	23	29	1	1	0	0	Muito comum
Náusea	21	27	2	3	0	0	Muito comum
Dor abdominal ¹	14	18	2	3	0	0	Muito comum
Constipação	14	18	0	0	0	0	Muito comum
Estomatite	3	4	1	1	0	0	Comum
Distensão abdominal	3	4	0	0	0	0	Comum
Ascite	3	4	0	0	0	0	Comum
Boca seca	1	1	0	0	0	0	Comum
Distúrbios gerais e problemas no local de administração							
Pirexia	33	42	8	10	2	3	Muito comum
Dor ²⁶	20	25	2	3	0	0	Muito comum
Edema ²⁴	18	23	6	8	0	0	Muito comum
Fadiga ¹⁰	18	23	0	0	0	0	Muito comum
Calafrios	7	9	0	0	0	0	Comum
Astenia	3	4	0	0	0	0	Comum
Síndrome da falência múltipla de órgãos	2	3	0	0	2	3	Comum
Síndrome gripal	2	3	0	0	0	0	Comum
Distúrbios hepatobiliares							
Enzima hepática aumentada ¹⁵	24	30	11	14	3	4	Muito comum
Hiperbilirrubinemia	5	6	1	1	0	0	Comum
Distúrbios do sistema imunológico							
Síndrome de liberação de citocinas	61	77	17	22	21	27	Muito comum
Hipogamaglobulinemia ¹⁸	42	53	10	13	0	0	Muito comum
Reações relacionadas à infusão	5	6	1	1	0	0	Comum
Doença do enxerto contra hospedeiro ¹²	2	3	2	3	0	0	Comum
Infeções e infestações							
Infeções por patógeno não especificado ²⁰	45	57	14	18	7	9	Muito comum
Distúrbios infecciosos virais ³⁶	30	38	15	19	2	3	Muito comum
Distúrbios infecciosos bacterianos ³	23	29	12	15	1	1	Muito comum
Distúrbios infecciosos fúngicos ¹¹	12	15	4	5	3	4	Muito comum
Investigações							
Diminuição da contagem de leucócitos*	79	100	5	6	72	91	Muito comum
Diminuição da hemoglobina*	79	100	38	48	0	0	Muito comum
Diminuição na contagem de neutrófilos*	79	100	6	8	69	87	Muito comum
Diminuição na contagem de linfócitos*	79	100	20	25	56	71	Muito comum
Diminuição na contagem de plaquetas*	77	98	13	17	48	61	Muito comum
Aumento da bilirrubina sérica	13	17	9	11	0	0	Muito comum
Aumento do índice internacional normalizado	9	11	0	0	0	0	Muito comum

B2202, N = 79	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Diminuição de fibrinogênio no sangue	7	9	1	1	1	1	Comum
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	4	5	1	1	0	0	Comum
Tempo de protrombina prolongado	3	4	0	0	0	0	Comum
Aumento do dímero D de fibrina	2	3	1	1	0	0	Comum
Diminuição do peso	2	3	1	1	0	0	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais							
Diminuição do apetite	30	38	11	14	1	1	Muito comum
Hipocalcemia	20	25	9	11	2	3	Muito comum
Hipofosfatemia	18	23	8	10	1	1	Muito comum
Hipocalcemia	16	20	5	6	0	0	Muito comum
Hipoalbuminemia ¹⁷	11	14	1	1	0	0	Muito comum
Hiperuricemia	9	11	1	1	0	0	Muito comum
Hiperglicemia	8	10	4	5	0	0	Muito comum
Hiperferritinemia ¹⁶	8	10	2	3	0	0	Muito comum
Hipomagnesemia	6	8	0	0	0	0	Comum
Síndrome de lise tumoral	5	6	4	5	1	1	Comum
Hiperfosfatemia	5	6	0	0	1	1	Comum
Hipercalcemia	3	4	2	3	0	0	Comum
Hipercalcemia	3	4	1	1	1	1	Comum
Hipernatremia	3	4	1	1	1	1	Comum
Hiponatremia	3	4	0	0	0	0	Comum
Hipermagnesemia	2	3	0	0	0	0	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo							
Dor musculoesquelética ²²	19	24	3	4	0	0	Muito comum
Artralgia	11	14	1	1	0	0	Muito comum
Mialgia	10	13	0	0	0	0	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso							
Cefaleia ¹⁴	28	35	2	3	0	0	Muito comum
Encefalopatia ⁹	24	30	7	9	0	0	Muito comum
Tremor ³⁵	6	8	0	0	0	0	Comum
Convulsão ³⁰	5	6	3	4	0	0	Comum
Tontura ⁷	4	5	0	0	0	0	Comum
Neuropatia periférica ²⁷	3	4	0	0	0	0	Comum
Distúrbio da fala ³²	2	3	1	1	0	0	Comum
Disfunção motora ²¹	1	1	0	0	0	0	Comum
Neuralgia ²³	1	1	0	0	0	0	Comum
Distúrbios psiquiátricos							
Delírio ⁶	15	19	3	4	0	0	Muito comum
Ansiedade	13	17	2	3	0	0	Muito comum
Perturbações do sono ³¹	9	11	0	0	0	0	Muito comum
Distúrbios renais e urinários							
Lesão renal aguda ²	17	22	3	4	8	10	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino							
Tosse ⁵	21	27	0	0	0	0	Muito comum
Hipóxia	20	25	10	13	6	8	Muito comum
Dispneia ⁸	15	19	3	4	8	10	Muito comum
Edema pulmonar ²⁸	12	15	6	8	1	1	Muito comum
Congestão nasal	9	11	0	0	0	0	Muito comum

B2202, N = 79	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Derrame pleural	8	10	2	3	1	1	Muito comum
Taquipneia	8	10	4	5	0	0	Muito comum
Dor orofaríngea ²⁵	8	10	0	0	0	0	Muito comum
Síndrome da dificuldade respiratória aguda	3	4	0	0	3	4	Comum
Infiltração pulmonar	1	1	1	1	0	0	Comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo							
Erupção cutânea ²⁹	14	18	1	1	0	0	Muito comum
Prurido	7	9	0	0	0	0	Comum
Eritema	5	6	0	0	0	0	Comum
Hiperidrose	3	4	0	0	0	0	Comum
Suores noturnos	1	1	0	0	0	0	Comum
Distúrbios vasculares							
Hipotensão ¹⁹	23	29	8	10	8	10	Muito comum
Hipertensão	15	19	4	5	0	0	Muito comum
Síndrome de extravasamento capilar	2	3	1	1	0	0	Comum
Trombose	2	3	1	1	0	0	Comum
Rubor	1	1	0	0	0	0	Comum

¹Dor abdominal inclui TPs de dor abdominal, dor abdominal superior

²Lesão renal aguda inclui TPs de lesão renal aguda, anúria, azotemia, aumento da creatinina sérica, insuficiência renal, disfunção tubular renal, necrose tubular renal

³Distúrbios infecciosos bacterianos incluem HLGT de distúrbios infecciosos bacterianos

⁴Insuficiência cardíaca inclui TPs de insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular esquerda, disfunção ventricular direita

⁵Tosse inclui TPs de tosse, tosse produtiva

⁶Delírio inclui TPs de agitação, delírio, alucinações, alucinações visuais, irritação, agitação

⁷Tontura inclui TPs de tontura

⁸Dispneia inclui TPs de síndrome respiratória aguda, dispneia, angústia respiratória, insuficiência respiratória

⁹Encefalopatia inclui TPs de automatismo, distúrbio cognitivo, estado de confusão, nível de consciência deprimido, perturbação da atenção, encefalopatia, letargia, comprometimento da memória, alterações no estado mental, sonolência

¹⁰Fadiga inclui TPs de fadiga, mal-estar

¹¹Distúrbios infecciosos fúngicos incluem HLGT de distúrbios infecciosos fúngicos

¹²Doença do enxerto contra hospedeiro inclui TP de doença do enxerto contra hospedeiro

¹³Hemorragia inclui TPs de hemorragia anal, hemorragia no local do cateter, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusão, cistite hemorrágica, coagulação intravascular disseminada, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hemartrose, hematêmese, hematúria, hemoptise, sangramento menstrual intenso, melena, hemorragia bucal, hematoma peritoneal, petéquias, hemorragia faríngea, púrpura, hemorragia da retina, hemorragia vaginal

¹⁴Cefaleia inclui TPs de cefaleia, enxaqueca

¹⁵Enzima hepática aumentada inclui TPs de aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina sérica aumentada, transaminases aumentadas

¹⁶Hiperferritinemia inclui TP de ferritina sérica aumentada

¹⁷Hipoalbuminemia inclui TP de hipoalbuminemia

¹⁸Hipogamaglobulinemia inclui TPs de diminuição da imunoglobulina A sérica, diminuição da imunoglobulina G sérica, diminuição da imunoglobulina M sérica, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência, imunodeficiência comum variável, diminuição de imunoglobulinas

¹⁹Hipotensão inclui TP de hipotensão

²⁰Infeções por patógeno não especificado incluem HLGT de infecções por patógeno não especificado

²¹Disfunção motora inclui TP de espasmos musculares

²²Dor musculoesquelética inclui TP de dor nas costas, dor no osso, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço, dor não cardíaca no peito

²³Neuralgia inclui TP de neuralgia

²⁴Edema inclui TPs de edema facial, sobrecarga de fluido, edema generalizado, edema localizado, edema periférico

²⁵Dor orofaríngea inclui TP de dor orofaríngea

²⁶Dor inclui TPs de dor, dor nas extremidades

²⁷Neuropatia periférica inclui TPs de hiperestesia, hipoestesia, parestesia

²⁸Edema pulmonar inclui TP de edema pulmonar

²⁹Erupção cutânea inclui TPs de dermatite, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa

³⁰Convulsão inclui TPs de convulsão tônico-clônica generalizada, convulsão

³¹Perturbações do sono incluem TPs de insônia, pesadelos, distúrbio do sono

³²Distúrbio da fala inclui TPs de afasia, disartria

³³Taquicardia inclui TPs de taquicardia sinusal, taquicardia

³⁴Trombose incluir TP de trombose

³⁵Tremor inclui TP de tremor

³⁶Distúrbios infecciosos virais incluem HLG T de doenças infecciosas virais

³⁷Comprometimento visual inclui TP de comprometimento visual

* A frequência baseia-se em valores laboratoriais. Os pacientes foram contados apenas para o pior grau pós-basal observado

LDGCB
Tabela 7 Reações adversas ao medicamento em qualquer momento após a infusão de Kymriah®, por classe de órgãos e sistemas primária, termo de RAM e grau máximo dos CTCAE no conjunto de segurança do estudo C2201

C2201, N = 115	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático							
Anemia	55	48	42	37	3	3	Muito comum
Hemorragia ¹³	25	22	4	4	5	4	Muito comum
Neutropenia	23	20	7	6	16	14	Muito comum
Neutropenia febril	19	17	16	14	3	3	Muito comum
Trombocitopenia	15	13	3	3	11	10	Muito comum
Leucopenia	4	4	2	2	0	0	Comum
Pancitopenia	4	4	2	2	1	1	Comum
Linfoistiocitose hemofagocítica	2	2	0	0	1	1	Comum
Aplasia de células B	1	1	1	1	0	0	Incomum
Linfopenia	1	1	0	0	0	0	Incomum
Distúrbios cardíacos							
Taquicardia ³³	16	14	4	4	0	0	Comum
Fibrilação atrial	6	5	2	2	0	0	Comum
Parada cardíaca	3	3	0	0	3	3	Comum
Insuficiência cardíaca ⁵	1	1	0	0	1	1	Incomum
Extrassístoles ventriculares	1	1	0	0	0	0	Incomum
Distúrbios oculares							
Comprometimento visual ³⁷	7	6	0	0	0	0	Comum
Distúrbios gastrointestinais							
Diarreia	36	31	1	1	0	0	Muito comum
Náusea	33	29	1	1	0	0	Muito comum
Constipação	19	17	1	1	0	0	Muito comum
Dor abdominal ¹	12	10	2	2	0	0	Muito comum
Vômito	10	9	1	1	0	0	Comum
Estomatite	7	6	0	0	0	0	Comum
Boca seca	6	5	0	0	0	0	Comum
Distensão abdominal	4	4	2	2	0	0	Comum
Ascite	3	3	0	0	0	0	Comum
Distúrbios gerais e problemas no local de administração							
Pirexia	40	35	6	5	0	0	Muito comum
Fadiga ¹¹	31	27	7	6	0	0	Muito comum
Edema ²⁴	31	27	3	3	0	0	Muito comum
Dor ²⁶	16	14	3	3	0	0	Muito comum
Calafrios	14	12	0	0	0	0	Muito comum
Síndrome gripal	10	9	1	1	0	0	Comum
Astenia	8	7	0	0	0	0	Comum
Síndrome da falência múltipla de órgãos	3	3	0	0	3	3	Comum
Distúrbios hepatobiliares							
Enzima hepática aumentada ¹⁵	10	9	1	1	1	1	Comum
Hiperbilirrubinemia	3	3	3	3	0	0	Comum
Distúrbios do sistema imunológico							
Síndrome de liberação de citocinas	66	57	17	15	9	8	Muito comum
Hipogamaglobulinemia ¹⁸	20	17	7	6	0	0	Muito comum

C2201, N = 115	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Reações relacionadas à infusão	3	3	0	0	0	0	Comum
Infecções e infestações							
Infecções por patógeno não especificado ²⁰	55	48	23	20	7	6	Muito comum
Distúrbios infecciosos bacterianos ⁴	20	17	9	8	0	0	Muito comum
Distúrbios infecciosos fúngicos ¹²	13	11	5	4	1	1	Muito comum
Distúrbios infecciosos virais ³⁶	13	11	2	2	0	0	Muito comum
Investigações							
Diminuição na contagem de linfócitos*	115	100	33	29	76	66	Muito comum
Diminuição da contagem de leucócitos*	114	99	40	35	50	44	Muito comum
Diminuição da hemoglobina*	114	99	68	59	0	0	Muito comum
Diminuição na contagem de neutrófilos*	112	97	24	21	70	61	Muito comum
Diminuição na contagem de plaquetas*	109	95	16	14	48	42	Muito comum
Diminuição do peso	14	12	4	4	0	0	Muito comum
Aumento do dímero D de fibrina	5	4	1	1	0	0	Comum
Diminuição de fibrinogênio no sangue	4	4	4	4	0	0	Comum
Aumento da bilirrubina sérica	3	3	2	2	0	0	Comum
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	2	2	2	2	0	0	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais							
Hipocalcemia	26	23	10	9	0	0	Muito comum
Hipofosfatemia	19	17	15	13	0	0	Muito comum
Hipomagnesemia	19	17	0	0	0	0	Muito comum
Diminuição do apetite	16	14	4	4	0	0	Muito comum
Hiponatremia	9	8	4	4	1	1	Comum
Hipocalcemia	6	5	0	0	0	0	Comum
Hipercalemia	5	4	0	0	1	1	Comum
Hipoalbuminemia ¹⁷	5	4	3	3	0	0	Comum
Hiperglicemia	5	4	2	2	0	0	Comum
Hiperferritinemia ¹⁶	5	4	1	1	0	0	Comum
Hipercalemia	3	3	0	0	0	0	Comum
Hiperuricemia	2	2	0	0	2	2	Comum
Síndrome de lise tumoral	2	2	1	1	1	1	Comum
Hipermagnesemia	1	1	1	1	0	0	Incomum
Hipernatremia	1	1	0	0	0	0	Incomum
Hiperfosfatemia	1	1	0	0	0	0	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo							
Artralgia	16	14	0	0	0	0	Muito comum
Dor musculoesquelética ²²	15	13	1	1	0	0	Muito comum
Mialgia	6	5	0	0	0	0	Comum
Distúrbios do sistema nervoso							
Cefaleia ¹⁴	24	21	1	1	0	0	Muito comum
Encefalopatia ¹⁰	18	16	8	7	5	4	Muito comum

C2201, N = 115	Todos os graus		Grau 3		Grau 4		Categoria de frequência (Todos os graus)
	n	%	n	%	n	%	
Tontura ⁸	14	12	2	2	0	0	Muito comum
Neuropatia periférica ²⁷	10	9	0	0	0	0	Comum
Disfunção motora ²¹	7	6	1	1	0	0	Comum
Tremor ³⁵	7	6	0	0	0	0	Comum
Distúrbio da fala ³²	5	4	1	1	0	0	Comum
Neuralgia ²³	3	3	1	1	0	0	Comum
Convulsão ³⁰	3	3	1	1	0	0	Comum
Ataxia ³	2	2	1	1	0	0	Comum
Infarto cerebral isquêmico	1	1	1	1	0	0	Incomum
Distúrbios psiquiátricos							
Ansiedade	12	10	1	1	0	0	Muito comum
Perturbações do sono ³¹	12	10	0	0	0	0	Muito comum
Delírio ⁷	6	5	3	3	0	0	Comum
Distúrbios renais e urinários							
Lesão renal aguda ²	19	17	4	4	3	3	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino							
Dispneia ⁹	24	21	5	4	2	2	Muito comum
Tosse ⁶	20	17	0	0	0	0	Muito comum
Hipóxia	9	8	3	3	1	1	Comum
Dor orofaríngea ²⁵	9	8	1	1	0	0	Comum
Derrame pleural	6	5	2	2	0	0	Comum
Congestão nasal	5	4	0	0	0	0	Comum
Edema pulmonar ²⁸	3	3	1	1	0	0	Comum
Taquipneia	3	3	0	0	0	0	Comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo							
Erupção cutânea ²⁹	13	11	0	0	0	0	Muito comum
Suores noturnos	6	5	0	0	0	0	Comum
Prurido	5	4	0	0	0	0	Comum
Hiperidrose	4	4	0	0	0	0	Comum
Eritema	2	2	1	1	0	0	Comum
Distúrbios vasculares							
Hipotensão ¹⁹	29	25	7	6	3	3	Muito comum
Trombose ³⁴	7	6	3	3	0	0	Comum
Hipertensão	5	4	2	2	1	1	Comum
Síndrome de extravasamento capilar	1	1	0	0	0	0	Incomum

¹Dor abdominal inclui TPs de desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior

²Lesão renal aguda inclui TPs de lesão renal aguda, creatinina sérica anormal, aumento da creatinina sérica

³Ataxia inclui TPs de ataxia, dismetria

⁴Distúrbios infecciosos bacterianos incluem HLGTS de distúrbios infecciosos bacterianos

⁵Insuficiência cardíaca inclui TPs de insuficiência cardíaca congestiva

⁶Tosse inclui TPs de tosse, tosse produtiva, síndrome de tosse das vias aéreas superiores

⁷Delírio inclui TPs de agitação, delírio, irritabilidade

⁸Tontura inclui TPs de tontura, pré-síncope, síncope

⁹Dispneia inclui TPs de dispneia, dispneia ao esforço, angústia respiratória, insuficiência respiratória

¹⁰Encefalopatia inclui TPs de distúrbio cognitivo, estado de confusão, perturbação da atenção, encefalopatia, letargia, comprometimento da memória, alterações no estado mental, encefalopatia metabólica, sonolência, raciocínio anormal

¹¹Fadiga inclui TPs de fadiga, mal-estar

¹²Distúrbios infecciosos fúngicos incluem HLGTS de distúrbios infecciosos fúngicos

¹³Hemorragia inclui TPs de hemorragia anal, sangue presente na urina, hemorragia cerebral, contusão, cistite

hemorrágica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia de úlcera duodenal, epistaxe, contusão ocular, hemorragia gastrointestinal, hematêmese, hematoquezia, hemátúria, hemorragia no intestino grosso, melena, hemorragia bucal, petéquias, hemorragia faríngea, hemorragia pós-procedimento, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia da retina, hematoma traumática, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal alta

¹⁴Cefaleia inclui TPs de cefaleia, enxaqueca

¹⁵Enzima hepática aumentada inclui TPs de aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina sérica aumentada, transaminases aumentadas

¹⁶Hiperferritinemia inclui TP de ferritina sérica aumentada

¹⁷Hipoalbuminemia inclui TP de hipoalbuminemia

¹⁸Hipogamaglobulinemia inclui TPs de diminuição de imunoglobulina G sérica, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência, diminuição de imunoglobulinas

¹⁹Hipotensão inclui TPs de hipotensão, hipotensão ortostática

²⁰Infeções por patógeno não especificado inclui HLGTS de infecções por patógeno não especificado

²¹Disfunção motora inclui TPs de espasmos musculares, contração muscular, mioclonia, miopatia

²²Dor musculoesquelética inclui TP de dor nas costas, dor no osso, dor no flanco, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço, dor não cardíaca no peito

²³Neuralgia inclui TPs de neuralgia, ciatalgia

²⁴Edema inclui TPs de edema facial, sobrecarga de fluido, retenção de fluido, edema generalizado, edema localizado, edema periférico, inchaço periférico

²⁵Dor orofaríngea inclui TPs de dor oral, dor orofaríngea

²⁶Dor inclui TPs de dor, dor nas extremidades

²⁷Neuropatia periférica inclui TPs de hiperestesia, hipoestesia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica

²⁸Edema pulmonar inclui TPs de edema pulmonar agudo, edema pulmonar

²⁹Erupção cutânea inclui TPs de dermatite, dermatite acneiforme, dermatite de contato, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa

³⁰Convulsão inclui TPs de convulsão, estado epilético

³¹Perturbações do sono incluem TPs de insônia, distúrbio do sono

³²Distúrbio da fala inclui TPs de afasia, disartria, distúrbio da fala

³³Taquicardia inclui TPs de taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia

³⁴Trombose inclui TPs de trombose venosa profunda, embolia, embolia pulmonar, trombose, trombose da veia cava, trombose venosa

³⁵Tremor inclui TPs de discinesia, tremor

³⁶Distúrbios infecciosos virais incluem HLGTS de doenças infecciosas virais

³⁷Comprometimento visual inclui TPs de visão turva, comprometimento visual

* A frequência baseia-se em valores laboratoriais. Os pacientes foram contados apenas para o pior grau pós-basal observado.

- Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

As reações adversas ao medicamento a seguir são provenientes da experiência pós-comercialização com Kymriah® em relatos de casos espontâneos, casos de literatura, programas de acesso expandido e estudos clínicos além dos estudos de registro global. Como essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao tisagenlecleucel.

Frequência desconhecida: reação anafilática/reação relacionada à infusão, neurotoxicidade.

- Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

Síndrome de liberação de citocinas

No estudo clínico em andamento, em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B ($N = 79$), reações de SLC classificadas com base no sistema de classificação PENN para SLC (Porter et al 2015) foram relatadas em 77% dos pacientes (48% com graus 3 ou 4). Duas mortes ocorreram em até 30 dias após a infusão de Kymriah®, incluindo um paciente, que morreu de leucemia progressiva no contexto de possível SLC e um paciente, que apresentou hemorragia intracraniana fatal que se desenvolveu durante o curso de SLC resolvida, síndrome do compartimento abdominal, coagulopatia e insuficiência renal.

No estudo clínico em andamento com LDGCB ($N = 115$), SLC foi relatada em 57% dos pacientes (23% com graus 3 ou 4).

A síndrome de liberação de citocinas foi classificada através do critério da PENN para os estudos em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B e LDGCB da seguinte forma: Grau 1: reações leves, exigindo cuidados de apoio; grau 2: reações moderadas, exigindo terapias intravenosas; grau 3: reações graves, exigindo vasopressores de baixa dose ou oxigênio suplementar; grau 4: reações com ameaça à vida, exigindo vasopressores em dose alta ou intubação; grau 5: morte.

Para o tratamento clínico da SLC, consulte a seção 5. Advertências e precauções, e a Tabela 5.

Infecções e neutropenia febril

Em pacientes com LLA de células B, infecções graves (graus 3 ou 4), que podem representar ameaça à vida ou ser fatais, ocorreram em 48% dos pacientes após infusão de Kymriah[®]. A incidência geral foi de 72% (57% não especificada, 27% bacteriana, 38% viral e 15% fúngica) (consulte a Seção 6, Advertências e precauções). Quarenta e três por cento dos pacientes apresentaram uma infecção de qualquer tipo em 8 semanas após a infusão de Kymriah[®].

Em pacientes com LDGCB, infecções graves (graus 3 ou 4), que podem representar ameaça à vida ou ser fatais, ocorreram em 34% dos pacientes. A incidência geral (todos os graus) foi de 58% (48% não especificada, 15% bacteriana, 11% fúngica e 11% viral) (consulte a seção 5. Advertências e precauções). Trinta e sete por cento dos pacientes apresentaram uma infecção de qualquer tipo em 8 semanas.

Neutropenia febril grave (graus 3 ou 4) foi observada em 34% dos pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B e 17% dos pacientes com LDGCB. Consulte a Seção 6, Advertências e precauções, para o tratamento de neutropenia febril antes e depois da infusão de Kymriah[®].

Citopenias hematopoiéticas não solucionadas até o dia 28

As citopenias são muito comuns com base em quimioterapias anteriores e terapia com Kymriah[®]. Todos os pacientes pediátricos e jovens com LLA de células B tiveram citopenia de graus 3 ou 4 em qualquer momento após a infusão de Kymriah[®]. As citopenias de graus 3 e 4 não solucionadas até o dia 28 após a infusão de Kymriah[®] foram baseadas em achados laboratoriais e incluíram diminuição da contagem de leucócitos (57%), neutrófilos (54%), linfócitos (44%), trombócitos (42%) e diminuição de hemoglobina (13%).

Todos os pacientes adultos com LDGCB apresentaram citopenias de graus 3 e 4 em qualquer momento após a infusão de Kymriah[®]. As citopenias de graus 3 e 4 não solucionadas até o dia 28 após a infusão de Kymriah[®] com base nos achados laboratoriais incluíram diminuição da contagem de trombócitos (39%), linfócitos (29%), neutrófilos (25%), leucócitos (21%) e diminuição da hemoglobina (14%).

Eventos neurotóxicos

A maioria dos eventos neurotóxicos ocorreram em até 8 semanas após a infusão e foi transitória.

Em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B, ocorreram manifestações de encefalopatia e/ou delírio em 39% dos pacientes (13% graus 3 ou 4) dentro de 8 semanas após a infusão de Kymriah[®]. Em pacientes com LDGCB, estas ocorreram em 20% dos pacientes (11% foram de graus 3 ou 4) em 8 semanas após a infusão de Kymriah[®].

O outro evento neurológico mais comum a qualquer momento após a infusão de Kymriah[®] foi cefaleia (35% em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B e 21% em pacientes com LDGCB).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não aplicável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1180.001-0

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharmaceutical Corporation, Morris Plains, New Jersey - Estados Unidos

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/02/2022.

CDS 12.08.21
2021-PSB/GLC-1229-s
VPS1