

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ células dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Kymriah (tisagenlecleucel) é um medicamento à base de células T autólogas, transduzidas, geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral, que expressam um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19 composto por um fragmento murino anti-CD19 variável de cadeia única (scFv) ligado ao domínio co-estimulador humano 4-1BB (CD137) e ao domínio sinalizador CD3-zeta da cadeia de sinalização intracelular por meio de um espaçador CD8 humano e uma região transmembranar.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão específico do doente de Kymriah contém tisagenlecleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico anti-CD19 (células T-CAR positivas viáveis). O medicamento está acondicionado num ou mais sacos de perfusão contendo globalmente uma dispersão celular de $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 células T-CAR positivas viáveis suspensas numa solução criopreservante.

A composição celular e o número final de células varia entre os lotes de doente individual. Para além de células T podem estar presentes células exterminadoras naturais (*natural killer* – NK).

Cada saco de perfusão contém 10–30 ml ou 30–50 ml de dispersão de células.

A informação quantitativa do medicamento, incluindo o número de sacos de perfusão (ver secção 6) a administrar, é apresentada na documentação específica do lote que acompanha o medicamento para o tratamento.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 2,43 mg de sódio por ml e 24,3 a 121,5 mg de sódio por dose. Cada saco contém 11 mg de dextrano 40 e 82,5 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão

Uma dispersão incolor a ligeiramente amarela

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kymriah é indicado para o tratamento de:

- Doentes pediátricos e jovens adultos até aos 25 anos de idade, inclusivé, com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária, em recidiva após transplante ou em segunda recidiva ou posterior.
- Doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.
- Doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

Kymriah só pode ser administrado num centro de tratamento qualificado. A terapêutica deve ser iniciada sob a direção e supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de neoplasias hematológicas e formação para a administração e gestão de doentes tratados com o medicamento.

No caso da síndrome de libertação de citocinas (SLC) deve estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab e equipamento de emergência por doente antes da perfusão. O centro de tratamento deve ter acesso a doses adicionais de tocilizumab dentro de 8 horas. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma escassez incluída no catálogo de indisponibilidades da Agência Europeia de Medicamentos, têm de estar disponíveis antes da perfusão, medidas alternativas adequadas para tratamento de SLC em substituição de tocilizumab.

O fabrico e a libertação de Kymriah demoram geralmente cerca de 3-4 semanas.

Posologia

Kymriah destina-se exclusivamente a utilização autóloga (ver secção 4.4).

O tratamento consiste numa dose única contendo uma dispersão para perfusão de células T-CAR positivas viáveis num ou mais sacos para perfusão.

Dose em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B

A concentração de células T-CAR positivas viáveis depende da indicação e do peso corporal do doente.

- Para doentes com 50 kg e menos: a dose varia entre 0,2 a 5×10^6 células T-CAR positivas viáveis/kg de peso corporal.
- Para doentes com mais de 50 kg: a dose varia entre 0,1 a $2,5 \times 10^8$ células T-CAR positivas viáveis (não relacionada com o peso).

Dose em doentes adultos com LDGCB e LF

- A dose varia entre 0,6 a 6×10^8 células T-CAR positivas viáveis (não relacionada com o peso).

Para informações adicionais sobre a dose, consulte a documentação específica do lote que acompanha o medicamento.

Pré-tratamento de condicionamento (quimioterapia para linfodepleção)

A disponibilidade de Kymriah tem de ser confirmada antes do início do regime de linfodepleção. Para as indicações de LLA de células B e LDGCB, recomenda-se a perfusão de Kymriah 2 a 14 dias após conclusão da quimioterapia de linfodepleção. Para LF, recomenda-se a perfusão de Kymriah 2 a 6 dias após a conclusão da quimioterapia de linfodepleção.

A quimioterapia de linfodepleção pode ser omitida se o doente apresentar citopenia significativa, por ex. contagem de glóbulos brancos (CGB) ≤ 1000 células/ μl no período de uma semana anterior à perfusão.

Se existir um atraso superior a 4 semanas entre a conclusão da quimioterapia de linfodepleção e a perfusão, e a contagem de glóbulos brancos for >1000 células/ μl , o doente deve ser novamente tratado com quimioterapia de linfodepleção antes de receber Kymriah.

LLA de células B

O regime de quimioterapia de linfodepleção recomendado é:

- Fludarabina (30 mg/m² por via intravenosa por dia durante 4 dias) e ciclofosfamida (500 mg/m² por via intravenosa por dia durante 2 dias com início com a primeira dose de fludarabina).

Se o doente tiver anteriormente desenvolvido cistite hemorrágica de Grau 4 com ciclofosfamida, ou tiver demonstrado um estado quimiorrefratário a um regime contendo ciclofosfamida administrada pouco antes da quimioterapia de linfodepleção, deve ser utilizado o seguinte:

- Citarabina (500 mg/m² por via intravenosa por dia durante 2 dias) e etoposido (150 mg/m² por via intravenosa por dia durante 3 dias com início com a primeira dose de citarabina).

LDGCB e LF

O regime de quimioterapia de linfodepleção recomendado é:

- Fludarabina (25 mg/m² por via intravenosa por dia durante 3 dias) e ciclofosfamida (250 mg/m² por via intravenosa por dia durante 3 dias com início com a primeira dose de fludarabina).

Se o doente tiver anteriormente desenvolvido cistite hemorrágica de Grau 4 com ciclofosfamida, ou tiver demonstrado um estado quimiorrefratário a um regime contendo ciclofosfamida administrada pouco antes da quimioterapia de depleção, deve ser utilizado o seguinte:

- Bendamustina (90 mg/m² por via intravenosa por dia durante 2 dias).

Pré-medicação

Para minimizar potenciais reações agudas à perfusão, recomenda-se a pré-medicação dos doentes com paracetamol e difenidramina ou outro antihistamínico H1 aproximadamente 30 a 60 minutos antes da perfusão de Kymriah. Não devem ser usados corticosteroides em nenhum momento exceto em caso de uma emergência com risco de vida (ver secção 4.4).

Avaliação clínica antes da perfusão

O tratamento com Kymriah deve ser adiado em alguns grupos de doentes em risco (ver secção 4.4).

Monitorização após perfusão

- Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após perfusão para sinais e sintomas de potencial síndrome de libertação de citocinas, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou aos primeiros sinais/sintomas de síndrome de libertação de citocinas e/ou de acontecimentos neurológicos.
- Após os primeiros 10 dias seguintes à perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com a opinião do médico.
- Os doentes devem ser informados que devem manter-se nas proximidades (até 2 horas de viagem) de um centro qualificado durante pelo menos 4 semanas após a perfusão.

Populações especiais

Idosos

LLA de células B

A segurança e a eficácia de Kymriah nesta população ainda não foram estabelecidas.

LDGCB e LF

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos de idade.

Doentes seropositivos para vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Não existe experiência de fabrico de Kymriah para doentes com um teste positivo para VIH, ou infeção ativa por VHB ou VHC. O material de leucaferese destes doentes não será aceite para fabrico de Kymriah. Devem ser realizados testes diagnósticos de VHB, VHC e VIH de acordo com as diretrizes clínicas antes da colheita de células para produção.

População pediátrica

LLA de células B

A experiência com Kymriah em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos é limitada. Os dados atualmente disponíveis neste grupo de idade encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

LDGCB

A segurança e eficácia de Kymriah em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

LF

A segurança e eficácia de Kymriah em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Kymriah é apenas para utilização por via intravenosa.

Preparação para a perfusão

Kymriah destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Antes da administração, deve confirmar se a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente que consta no(s) saco(s) de perfusão de Kymriah e na documentação que o acompanha. O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na documentação específica do lote (ver secção 4.4).

O tempo de descongelamento de Kymriah e de perfusão devem ser coordenados (ver secção 6.6).

Administração

Kymriah deve ser administrado como perfusão intravenosa utilizando um tubo para perfusão intravenosa isento de latex sem filtro de depleção de leucócitos, aproximadamente a 10 a 20 ml por minuto por fluxo de gravidade.

Se o volume de Kymriah a ser administrado for ≤ 20 ml, a injeção intravenosa pode ser utilizada como um método de administração alternativo.

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Kymriah, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devem ser consideradas as contraindicações da quimioterapia de linfodepleção.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Kymriah destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Kymriah não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento e na documentação específica do lote não corresponderem à identidade do doente.

Razões para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com tisagenlecleucel, a perfusão deve ser adiada se um doente apresentar qualquer uma das seguintes condições.

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

Transmissão de um agente infeccioso

Embora Kymriah seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Kymriah devem monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Kymriah não podem doar sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante. Estas informações constam do cartão de alerta do doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

Linfoma ou leucemia do sistema nervoso central (SNC)

A experiência da utilização de Kymriah em doentes com leucemia do SNC ativa e linfoma do SNC ativo é limitada. Assim o risco/benefício de Kymriah não foi estabelecido nestas populações.

Síndrome de libertação de citocinas

Tem sido observado frequentemente síndrome de libertação de citocinas, incluindo acontecimentos fatais ou com risco de vida após perfusão de Kymriah (ver secção 4.8). Em quase todos os casos, o desenvolvimento da síndrome de libertação de citocinas ocorreu entre 1 a 10 dias (mediana de início 3 dias) após a perfusão de Kymriah em doentes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B, entre 1 e 9 dias (mediana de início 3 dias) após a perfusão de Kymriah em doentes adultos com LDGCB e entre 1 a 14 dias (mediana de início 4 dias) após a perfusão de Kymriah em doentes adultos com LF. A mediana de tempo até resolução da síndrome de libertação de citocinas foi de 8 dias em doentes com LLA de células B, de 7 dias em doentes com LDGCB e de 4 dias em doentes com LF.

Os sintomas da síndrome de libertação de citocinas podem incluir febre alta, calafrios, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, diarreia, diaforese, erupção cutânea, anorexia, fadiga, cefaleia, hipotensão, dispneia, taquipneia, hipoxia e taquicardia. Podem também ser observadas disfunções orgânicas, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência renal e lesão hepática acompanhada de aumento da aspartato aminotransferase (AST), aumento da alanina aminotransferase (ALT) ou aumento da bilirrubina total. No contexto da síndrome de libertação de citocinas podem também ocorrer, em alguns casos, coagulação intravascular disseminada (CID), com níveis baixos de fibrinogénio, síndrome de hiperpermeabilidade capilar (SHC), síndrome de ativação macrofágica (SAM) e linfohistiocitose hemofagocítica (LHH). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais ou sintomas destes acontecimentos, incluindo febre.

Os fatores de risco para síndrome de libertação de citocinas grave em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B são: carga tumoral alta antes da perfusão, aceleração ou descontrolo da carga tumoral após quimioterapia de linfodepleção, infeção ativa e início precoce de febre ou síndrome de libertação de citocinas após a perfusão de Kymriah. Uma elevada carga tumoral antes da perfusão de Kymriah foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome de libertação de citocinas grave em adultos com LDGCB.

Antes da administração de Kymriah em doentes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B, devem ser feitos todos os esforços para reduzir e controlar a carga tumoral do doente.

Em todas as indicações, deve ser realizado tratamento profilático e terapêutico apropriado para infeções e deve ser assegurada a resolução completa de qualquer infeção existente. Podem também ocorrer infeções durante a síndrome de libertação de citocinas e podem aumentar o risco de um acontecimento fatal.

Gestão da síndrome de libertação de citocinas associada a Kymriah

A síndrome de libertação de citocinas deve ser gerida apenas com base na apresentação clínica do doente e de acordo com o algoritmo de gestão da síndrome de libertação de citocinas incluído na Tabela 1. Terapêutica anti-IL-6 tal como tocilizumab tem sido administrada em síndrome de libertação de citocinas moderada a grave associada a Kymriah. Deve existir uma dose de tocilizumab por doente no local e estar disponível para administração antes da perfusão de Kymriah. O centro de tratamento deve ter acesso a doses adicionais de tocilizumab no prazo de 8 horas. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma escassez incluída no catálogo de indisponibilidades da Agência Europeia de Medicamentos, o centro de tratamento tem que ter acesso a medidas alternativas adequadas para tratamento da SLC em substituição de tocilizumab.

Corticosteroides podem ser administrados em casos de emergência com risco de vida. Tisagenlecleucel continua a expandir e mantém-se após administração de tocilizumab e de corticosteroides. Doentes com disfunção cardíaca clinicamente significativa devem ser geridos de acordo com diretrizes padrão de suporte e devem ser consideradas medidas como ecocardiografia. Antagonistas do fator de necrose tumoral (FNT) não são recomendados na gestão de síndrome de libertação de citocinas associada a Kymriah.

Tabela 1 Algoritmo de gestão de síndrome de libertação de citocinas

Gravidade da síndrome de libertação de citocinas	Tratamento sintomático	Tocilizumab	Corticosteroides
Sintomas ligeiros requerendo apenas tratamento sintomático, por ex. - febre baixa - fadiga - anorexia	Excluir outras causas (por ex. infeção) e tratar os sintomas específicos com, por exemplo, antipiréticos, antieméticos, analgésicos, etc. Em caso de neutropenia, administrar antibióticos de acordo com a diretrizes locais.	Não aplicável	Não aplicável
Sintomas requerendo intervenção moderada: - febre alta - hipoxia - hipotensão ligeira	Antipiréticos, oxigénio, fluídos por via intravenosa e/ou dose baixa de vasopressores, conforme necessário Tratar toxicidade noutros órgãos de acordo com as diretrizes locais	Na ausência de melhoria após tratamento sintomático, administrar tocilizumab via intravenosa durante 1 hora: - 8 mg/kg (max. 800 mg) se peso corporal ≥ 30 kg - 12 mg/kg se peso corporal < 30 kg Na ausência de melhoria, repetir a cada 8 horas (max total de 4 doses)*	Na ausência de melhoria no período de 12-18 horas após administração de tocilizumab, administrar uma dose diária de 2 mg/kg de metilprednisolona (ou equivalente) por via intravenosa até os vasopressores e oxigénio de alto débito não serem necessários, depois reduzir*
Sintomas requerendo uma intervenção agressiva: - hipoxia requerendo introdução de oxigénio de alto débito ou - hipotensão requerendo múltiplos vasopressores ou de altas doses	Oxigénio de alto débito Fluídos por via intravenosa e dose alta de vasopressor(es) Tratar toxicidade noutros órgãos de acordo com as diretrizes locais		
Sintomas de risco de vida: - instabilidade hemodinâmica apesar dos fluídos por via intravenosa e vasopressores - agravamento da dificuldade respiratória - deterioração clínica rápida	Ventilação mecânica Fluídos por via intravenosa e dose alta de vasopressor(es) Tratar toxicidade noutros órgãos de acordo com as diretrizes locais		
* Na ausência de melhorias após tocilizumab e esteroides, considerar outras terapêuticas anti-citocina e anti-células T de acordo com política institucional e diretrizes publicadas.			

Podem ser implementadas estratégias alternativas de gestão da síndrome de libertação de citocinas de acordo com diretrizes académicas ou institucionais apropriadas.

Reações adversas neurológicas

Podem ocorrer acontecimentos neurológicos com Kymriah, particularmente encefalopatia, estado confusional ou delírio e podem ser graves ou com risco de vida (ver secção 4.8). Outras manifestações incluem nível de consciência diminuído, convulsões, afasia e distúrbios na fala. A maioria dos acontecimentos neurológicos ocorreu nas 8 semanas após a perfusão de Kymriah e foram transitórias. A mediana de tempo até ao início dos primeiros acontecimentos neurológicos ocorridos a qualquer momento após perfusão de Kymriah foi de 9 dias na LLA de células B, 6 dias no LDGCB e de 9 dias no LF. A mediana de tempo até resolução foi de 7 dias na LLA de células B, de 13 dias no LDGCB e de 2 dias no LF. Os acontecimentos neurológicos podem ocorrer em simultâneo com síndrome de libertação de citocinas, após resolução da síndrome de libertação de citocinas ou na ausência de síndrome de libertação de citocinas.

Os doentes devem ser monitorizados para acontecimentos neurológicos. Em caso de acontecimentos neurológicos, os doentes devem ser diagnosticados e geridos em função da patofisiologia subjacente e de acordo com a terapêutica padrão local.

Infeções e neutropenia febril

Doentes com infeção ativa não controlada não devem iniciar o tratamento com Kymriah enquanto a infeção não estiver resolvida. Antes da perfusão de Kymriah, a profilaxia da infeção deve seguir as diretrizes padrão com base no grau da imunossupressão precedente.

Ocorreram frequentemente infeções graves, incluindo infeções fatais ou com risco de vida, nalguns casos com início tardio, em doentes após perfusão de Kymriah (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de infeção e tratados apropriadamente. Conforme apropriado, deve ser administrada profilaxia com antibióticos e utilizados testes de vigilância antes e durante o tratamento com Kymriah. Sabe-se que as infeções complicam o curso e a gestão da síndrome de libertação de citocinas concomitante. A possibilidade de infeções oportunistas do sistema nervoso central deve ser considerada em doentes com acontecimentos adversos neurológicos e devem ser realizadas avaliações apropriadas para diagnóstico.

Foi observada frequentemente neutropenia febril em doentes após perfusão de Kymriah (ver secção 4.8) e pode ser simultânea com síndrome de libertação de citocinas. Em caso de neutropenia febril, a infeção deve ser avaliada e gerida adequadamente com antibióticos de largo espetro, fluidos e outros cuidados de suporte, conforme medicamento indicado.

Em doentes que atingiram remissão completa após Kymriah, os níveis baixos de imunoglobulinas resultantes podem aumentar o risco de infeções. Deve ser dada atenção a sinais e sintomas de infeção de acordo com a idade e diretrizes padrão específicas.

Citopenias prolongadas

Os doentes podem continuar a apresentar citopenias durante várias semanas após quimioterapia de linfodepleção e perfusão de Kymriah e devem ser geridas de acordo com as diretrizes padrão. A maioria dos doentes que apresentou citopenias ao dia 28 após tratamento com Kymriah resolveu para Grau 2 ou menor no prazo de três meses após o tratamento em doentes pediátricos com LLA e LDGCB, e no prazo de seis meses em doentes com LF. A neutropenia prolongada tem sido associada com um risco aumentado de infeção. Os fatores de crescimento mieloide, particularmente o factor estimulante das colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), tem o potencial de agravar os sintomas de síndrome de libertação de citocinas e não são recomendados durante as primeiras 3 semanas após perfusão de Kymriah ou até a síndrome de libertação de citocinas estar resolvida.

Neoplasias secundárias

Os doentes tratados com Kymriah podem desenvolver neoplasias secundárias ou recorrência do seu cancro. Devem ser monitorizados ao longo da vida para neoplasias secundárias. No caso de ocorrência de neoplasia secundária, a empresa deve ser contactada para obtenção de instruções sobre as amostras do doente que devem ser colhidas para analisar.

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia podem ocorrer em doentes após perfusão de Kymriah. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorizados após tratamento com Kymriah. Em doentes com níveis baixos de imunoglobulinas devem ser tomadas medidas preventivas tais como precauções em relação a infeções, profilaxia com antibióticos e substituição de imunoglobulina de acordo com a idade e diretrizes padrão.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Tem sido observada ocasionalmente SLT, que pode ser grave. Para minimizar o risco de SLT, os doentes com ácido úrico elevado ou carga tumoral alta devem receber alopurinol ou uma profilaxia alternativa, antes da perfusão de Kymriah. Os sinais e sintomas de SLT devem ser monitorizados e os acontecimentos geridos de acordo com as diretrizes padrão.

Doença concomitante

Doentes com antecedentes de patologia do SNC ativa ou função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca inadequada foram excluídos destes estudos. É provável que estes doentes sejam mais vulneráveis às consequências das reações adversas descritas abaixo e requeiram atenção especial.

Transplante anterior de células estaminais

Não é recomendado que doentes recebam Kymriah nos 4 meses após terem sido submetidos a transplante alogénico de células estaminais (TCE) devido ao risco potencial de Kymriah agravar a DECH. A leucaferese para o fabrico de Kymriah deve ser realizada pelo menos 12 semanas após TCE alogénico.

Análise serológica

Atualmente não existe experiência no fabrico de Kymriah para doentes com teste positivo de VHB, VHC e VIH.

Deve ser realizada monitorização de VHB, VHC e VIH de acordo com as diretrizes clínicas antes da colheita de células para produção. Pode ocorrer reativação do vírus da Hepatite B (VHB) em doentes tratados com medicamentos dirigidos contra as células B e pode resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Tratamento prévio com terapêutica anti-CD19

A experiência com Kymriah em doentes expostos a terapêutica prévia direcionada a CD19 é limitada. Embora tenha sido observada atividade de tisagenlecleucel, os dados são atualmente muito limitados para fazer uma avaliação adequada do perfil benefício-risco nestes doentes. Kymriah não é recomendado se o doente tiver recidiva de leucemia CD19-negativa após terapêutica prévia anti-CD19.

Interferência com testes virológicos

Devido à existência de informação genética idêntica entre pequenos segmentos do lentivírus utilizado para produção de Kymriah e o VIH, alguns testes comerciais de ácido nucleico VIH (NAT) podem dar um resultado falso positivo.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao dimetilsulfóxido (DMSO) e dextrano 40 presentes em Kymriah. Todos os doentes devem ser monitorizados de perto durante o período de perfusão.

Seguimento a longo-prazo

Espera-se que os doentes sejam inscritos num registo a fim de compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Kymriah.

Teor de potássio e sódio

Este medicamento contém 24,3 a 121,5 mg de sódio por dose, equivalente a 1 a 6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética ou farmacodinâmica medicamentosa com tisagenlecleucel tanto na população pediátrica como na população adulta. A coadministração de agentes conhecidos por inibirem a função das células-T não foi formalmente estudada. A administração de doses baixas de esteroides de acordo com o algoritmo de tratamento da síndrome de libertação de citocinas não tem impacto na expansão e persistência das células T-CAR. A coadministração de agentes conhecidos por estimularem a função das células-T não foi investigada e os efeitos não são conhecidos.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas vivas durante ou após o tratamento com Kymriah não foi estudada. Como medida de precaução, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante, pelo menos, 6 semanas antes do início de quimioterapia de linfodepleção, durante o tratamento com Kymriah e até a recuperação imunológica após o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

O estado de gravidez em mulheres com idade para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Kymriah.

Consultar a informação do medicamento sobre quimioterapia de linfodepleção para obter informações sobre a necessidade de contraceção eficaz em doentes que recebem quimioterapia de linfodepleção.

Não existem dados suficientes sobre a exposição para elaborar uma recomendação relativa à duração da contraceção após o tratamento com Kymriah.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tisagenlecleucel em mulheres grávidas, é inexistente. Não foram realizados estudos animais com tisagenlecleucel para avaliar se este pode provocar danos no feto quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). Desconhece-se se tisagenlecleucel tem o potencial de ser transferido ao feto através da placenta e poder causar toxicidade fetal, incluindo linfocitopenia das células B. Kymriah não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

As mulheres grávidas devem ser alertadas sobre os potenciais riscos para o feto. A gravidez após a terapia com Kymriah deve ser discutida com o médico assistente. As mulheres grávidas que tenham recebido Kymriah podem ter hipogamaglobulinemia. Recomenda-se a avaliação dos níveis de imunoglobulina em recém-nascidos de mães tratadas com Kymriah.

Amamentação

Desconhece-se se as células de tisagenlecleucel são excretadas no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. As mulheres a amamentar devem ser alertadas para o potencial risco da amamentação para o lactente.

Após administração de Kymriah, a amamentação deve ser discutida com o médico assistente.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Kymriah sobre a fertilidade. Os efeitos de Kymriah sobre a fertilidade masculina ou feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kymriah sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial de acontecimentos neurológicos, incluindo alteração do estado mental ou convulsões, os doentes a receber Kymriah correm risco de alteração ou diminuição de consciência ou coordenação e devem evitar conduzir ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas nas 8 semanas seguintes à perfusão de Kymriah.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança foi baseada num total de 424 doentes (pediátricos e jovens adultos com LLA de células B, LDGCB e LF) que receberam Kymriah em três estudos clínicos multicêntricos principais.

LLA de células B

As reações adversas descritas na presente secção foram caracterizadas em 212 doentes que receberam perfusão com Kymriah no estudo clínico principal CCTL019B2202 e nos estudos de suporte CCTL019B2205J e CCTL019B2001X.

As reações adversas não hematológicas mais frequentes foram síndrome de libertação de citocinas (75%), infeções (70%), hipogamaglobulinemia (49%), pirexia (43%) e diminuição do apetite (28%).

As alterações laboratoriais hematológicas mais frequentes foram contagem de glóbulos brancos diminuída (100%), diminuição da hemoglobina (99%), contagem de neutrófilos diminuída (98%), contagem de linfócitos diminuída (98%) e contagem de plaquetas diminuída (95%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 e 4 em 86% dos doentes. A reação adversa mais frequente de Grau 3 e 4 não hematológica foi síndrome de libertação de citocinas (37%).

As alterações laboratoriais hematológicas de Grau 3 e 4 mais frequentes foram contagem de glóbulos brancos diminuída (97%), contagem de linfócitos diminuída (94%), contagem de neutrófilos diminuída (96%), contagem de plaquetas diminuída (70%) e diminuição de hemoglobina (46%).

As reações adversas de Grau 3 e 4 foram mais frequentemente observadas nas 8 semanas iniciais após a perfusão (78% dos doentes) comparativamente com depois das 8 semanas após a perfusão (49% dos doentes).

LDGCB

As reações adversas descritas nesta secção foram caracterizadas em 115 doentes que receberam Kymriah num estudo global multicêntrico internacional, *i.e.* o estudo clínico principal em curso CCTL019C2201.

As reações adversas não hematológicas mais frequentes foram síndrome de libertação de citocinas (57%), infeções (58%), pirexia (35%), diarreia (31%), náuseas (29%), fadiga (27%) e hipotensão (25%).

As alterações laboratoriais hematológicas mais frequentes foram contagem de linfócitos diminuída (100%), contagem de glóbulos brancos diminuída (99%), diminuição de hemoglobina (99%), contagem de neutrófilos diminuída (97%) e contagem de plaquetas diminuída (95%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 e 4 em 88% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 e 4 mais frequentes foram infeções (34%) e síndrome de libertação de citocinas (23%).

As alterações laboratoriais hematológicas de Grau 3 e 4 mais frequentes (>25%) foram contagem de linfócitos diminuída (95%), contagem de neutrófilos diminuída (82%), contagem de glóbulos brancos diminuída (78%), hemoglobina diminuída (59%) e contagem de plaquetas diminuída (56%).

As reações adversas de Grau 3 e 4 foram mais frequentemente observadas nas 8 semanas iniciais após a perfusão (82%) comparativamente com depois das 8 semanas após a perfusão (48%).

FL

As reações adversas descritas nesta secção foram caracterizadas em 97 doentes que receberam perfusão com Kymriah num estudo internacional multicêntrico global, ou seja no estudo clínico principal em curso CCTL019E2202.

As reações adversas não-hematológicas mais frequentes (>25%) foram síndrome de libertação de citocinas (50%), infeções (50%) e cefaleia (26%)

As alterações laboratoriais hematológicas mais frequentes foram hemoglobina diminuída (94%), linfócitos diminuídos (92%), glóbulos brancos diminuídos (91%), neutrófilos diminuídos (89%) e plaquetas diminuídas (89%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 e 4 em 75% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 e 4 mais frequentes foram infeções (16%).

As alterações laboratoriais hematológicas de Grau 3 e 4 mais frequentes (>25%) foram contagem de linfócitos diminuída (87%), contagem de glóbulos brancos diminuída (74%), contagem de neutrófilos diminuída (71%), contagem de plaquetas diminuída (26%) e hemoglobina diminuída (25%).

As reações adversas de Grau 3 e 4 foram mais frequentemente observadas nas primeiras 8 semanas após a perfusão (70%) comparativamente com o período além das 8 semanas após a perfusão (40%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas em 79, 115 e 97 doentes nos estudos clínicos principais, multicêntricos em curso (CCTL019B2202, CCTL019C2201 e CCTL019E2202), bem como em 64 e 69 doentes nos estudos de suporte (CCTL019B2205J e CCTL019B2001X). As reações adversas medicamentosas destes estudos clínicos (Tabela 2) encontram-se enumeradas por classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas medicamentosas observadas em estudos clínicos

Infeções e infestações¹⁾	
Muito frequentes:	Infeções – patógeno não especificado, infeções virais, infeções bacterianas
Frequentes:	Infeções fúngicas
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia
Frequentes:	Leucopenia, pancitopenia, coagulopatia, linfopenia
Pouco frequentes:	Aplasia de células B
Doenças do sistema imunitário	
Muito frequentes:	Síndrome de libertação de citocinas, hipogamaglobulinemia ²⁾
Frequentes:	Reação relacionada com a perfusão, doença do enxerto contra o hospedeiro ³⁾ , linfocitose hemofagocítica
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Diminuição do apetite, hipocalcemia, hipofosfatemia
Frequentes:	Hipomagnesemia, hipoalbuminemia ⁴⁾ , hiperglicemia, hiponatremia, hiperuricemia ⁵⁾ , hipercalcemia, síndrome de lise tumoral, hipercalcemia, hiperfosfatemia ⁶⁾ , hipernatremia, hiperferritinemia ⁷⁾ , hipocalcemia
Pouco frequentes:	Hipermagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Ansiedade, delírio ⁸⁾ , distúrbio do sono ⁹⁾
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleia ¹⁰⁾ , encefalopatia ¹¹⁾
Frequentes:	Tonturas ¹²⁾ , neuropatia periférica ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , disfunção motora ¹⁵⁾ , convulsões ¹⁶⁾ , distúrbios da fala ¹⁷⁾ , neuralgia ¹⁸⁾
Pouco frequentes:	Acidente vascular cerebral isquémico, ataxia ¹⁹⁾ , síndrome de neurotoxicidade associada a células imuno-efetoras**
Afeções oculares	
Frequentes:	Distúrbios da visão ²⁰⁾

Cardiopatias	
Muito frequentes:	Taquicardia ²¹⁾
Frequentes:	Insuficiência cardíaca ²²⁾ , paragem cardíaca, fibrilhação auricular
Pouco frequentes:	Extrasístoles ventriculares
Vasculopatias	
Muito frequentes:	Hemorragia ²³⁾ , hipotensão ²⁴⁾ , hipertensão
Frequentes:	Trombose ²⁵⁾ , Síndrome de hiperpermeabilidade capilar
Pouco frequentes:	Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Tosse ²⁶⁾ , dispneia ²⁷⁾ , hipoxia
Frequentes:	Dor orofaríngea ²⁸⁾ , edema pulmonar ²⁹⁾ , congestão nasal, derrame pleural, taquipneia
Pouco frequentes:	Síndrome de dificuldade respiratória aguda, infiltração pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal ³⁰⁾
Frequentes:	Estomatite, distensão abdominal, boca seca, ascite
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Erupção cutânea ³¹⁾
Frequentes:	Prurido, eritema, hiperhidrose, suores noturnos
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, dor músculo-esquelética ³²⁾
Frequentes:	Mialgia
Doenças renais e urinárias	
Muito frequentes:	Lesão renal aguda ³³⁾
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Pirexia, fadiga ³⁴⁾ , edema ³⁵⁾ , dor ³⁶⁾
Frequentes:	Doença tipo gripal, astenia, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, arrepios
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Contagem de linfócitos diminuída*, contagem de glóbulos brancos diminuída*, hemoglobina diminuída*, contagem de neutrófilos diminuída*, contagem de plaquetas diminuída*, enzimas hepáticas aumentadas ³⁷⁾
Frequentes:	Bilirrubina sérica aumentada, perda de peso, diminuição do fibrinogénio sanguíneo, razão normalizada internacional (INR) aumentado, dímero-D da fibrina aumentada, tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, tempo de protrombina prolongado
1)	Infeções e infestações apresentadas refletem os termos de grupo do nível alto.
2)	Hipogamaglobulinemia inclui imunoglobulina A sanguínea diminuída, imunoglobulina G sanguínea diminuída, imunoglobulina M sanguínea diminuída, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência, imunodeficiência comum variável e imunoglobulinas diminuídas.
3)	Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) inclui DECH, DECH no trato gastrointestinal, DECH na pele.
4)	Hipoalbuminemia inclui albumina sérica diminuída, hypoalbuminemia.

- 5) Hiperuricemia inclui ácido úrico sanguíneo aumentado, hiperuricemia.
- 6) Hiperfosfatemia inclui fósforo sanguíneo aumentado, hiperfosfatemia.
- 7) Hiperferritinemia inclui hiperferritinemia, ferritina sérica aumentada.
- 8) Delírio inclui agitação, delírio, alucinações, alucinações visuais, irritabilidade e agitação.
- 9) Distúrbio do sono inclui insônia, pesadelos e distúrbio do sono.
- 10) Cefaleia inclui cefaleia e enxaqueca.
- 11) Encefalopatia inclui automatismo, distúrbios cognitivos, estado confusional, nível de consciência diminuído, perturbação da atenção, encefalopatia, letargia, perda de memória, alterações do estado mental, encefalopatia metabólica, sonolência e perturbação do pensamento. A encefalopatia é uma característica dominante da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS), juntamente com outros sintomas.
- 12) Tonturas inclui tonturas, pré-síncope e síncope.
- 13) Neuropatia periférica inclui disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuropatia periférica, parestesia e neuropatia sensorial periférica.
- 14) Tremor inclui discinesia e tremor.
- 15) Disfunção motora inclui espasmos musculares, contração muscular, mioclonia e miopatia.
- 16) Convulsão inclui convulsões tónico-clónicas generalizadas, convulsão e *status epilepticus*.
- 17) Distúrbios da fala incluem afasia, disartria e distúrbios da fala.
- 18) Neuralgia inclui neuralgia e ciática.
- 19) Ataxia inclui ataxia e dismetria.
- 20) Distúrbios da visão inclui visão enevoada e comprometimento visual.
- 21) Taquicardia inclui taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia
- 22) Insuficiência cardíaca inclui insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular esquerda e disfunção ventricular direita.
- 23) Hemorragia inclui hemorragia anal, bolhas de sangue, sangue presente na urina, hemorragia no local do cateter, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusão, cistite hemorrágica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia de úlcera do duodeno, equimose, epistaxe, contusão ocular, hemorragia gastrointestinal, sangramento gengival, hemartrose, hematómese, hematoquezia, hematoma, hematória, hemoptise, hemorragia menstrual abundante, hematoma no local da injeção, hemorragia entre períodos menstruais, hemorragia intestinal importante, hemorragia nos lábios, melenas, hemorragia na boca, hemorragia das mucosas, bolhas de sangue orais, hematoma periorbital, hematoma peritoneal, petéquias, hemorragia faríngea, hemorragia pós-procedimento, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia retal, hemorragia da retina, hemorragia no local do estoma, hematoma subcutâneo, hematoma subdural, hemorragia no alvéolo dentário, hemorragia da traqueia, hematoma traumático, hemorragia de tumor, hemorragia gastrointestinal superior e hemorragia vaginal.
- 24) Hipotensão inclui hipotensão e hipotensão ortostática.
- 25) Trombose inclui trombose venosa profunda, embolia, embolia pulmonar, trombose, trombose da veia cava e trombose venosa.
- 26) Tosse inclui tosse, tosse produtiva e síndrome de tosse das vias aéreas superiores.
- 27) Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia, dispneia de esforço, dificuldade respiratória e insuficiência respiratória.
- 28) Dor orofaríngea inclui dor oral e dor orofaríngea.
- 29) Edema pulmonar inclui edema pulmonar agudo e edema pulmonar.
- 30) Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior e dor gastrointestinal.
- 31) Erupção cutânea inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite de contacto, erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção papular e erupção prurítica.
- 32) Dor musculoesquelética inclui dor nas costas, dor óssea, dor no flanco, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca.
- 33) Lesão renal aguda inclui lesão renal aguda, anúria, azotemia, creatinina sanguínea anormal, creatinina sanguínea aumentada, ureia sanguínea aumentada, insuficiência renal, disfunção tubular renal e necrose tubular renal.
- 34) Fadiga inclui fadiga e mal-estar.

35)	Edema inclui edema da face, retenção de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema periférico, edema periorbital e inchaço periférico.
36)	Dor inclui dor e dor nas extremidades.
37)	Enzimas hepáticas aumentadas inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina sérica aumentada, enzima hepática aumentada, transaminases aumentadas.
*	A frequência é baseada em valores laboratoriais. Os doentes são contados apenas para o pior grau observado após a avaliação inicial.
**	Abreviada como ICANS. Os sintomas ou sinais podem ser progressivos e podem incluir afasia, alteração do nível de consciência, compromisso das funções cognitivas, fraqueza motora, convulsões e edema cerebral.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Nos estudos clínicos em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B (N=212), foi notificada síndrome de libertação de citocinas em 75% dos doentes (37% com Grau 3 ou 4; 0,5% [1 doente] com desfecho fatal).

No estudo clínico em curso no LDGCB (N=115), foi notificada síndrome de libertação de citocinas em 57% dos doentes, (23% com Grau 3 ou 4).

No estudo clínico em curso no LF (N=97), foi notificada síndrome de libertação de citocinas em 50% dos doentes. Não foram notificados acontecimentos de Grau 3 ou 4.

Nos estudos em crianças e jovens adultos com LLA de células B e LDGCB, a síndrome de libertação de citocinas foi classificada de acordo com os critérios Penn da seguinte forma: Grau 1: reações ligeiras, reações a necessitar de cuidados de suporte; Grau 2: reações moderadas, reações a necessitar de terapêuticas intravenosas; Grau 3: reações graves, reações a necessitar de vasopressores em dose baixa ou oxigénio; Grau 4: reações com risco de vida, a necessitar de altas doses de vasopressores ou intubação; Grau 5: morte.

No estudo de LF, a síndrome de libertação de citocinas foi classificada de acordo com os critérios Lee da seguinte forma: Grau 1: sintomas gerais ligeiros a necessitar de terapêuticas sintomáticas; Grau 2: sintomas a necessitar de intervenção moderada tal como oxigénio de baixo débito ou vasopressor em dose baixa; Grau 3: sintomas requerendo intervenção agressiva, tal como oxigénio de alto débito e vasopressor em dose alta; Grau 4: sintomas com risco de vida a necessitar de intubação; Grau 5: morte.

Para gestão clínica da síndrome de libertação de citocinas ver secção 4.4 e Tabela 1.

Infeções e neutropenia febril

Em doentes com LLA de células B ocorreram infeções graves (Grau 3 e superior), com risco de vida ou fatais, em 36% dos doentes após perfusão de Kymriah. A incidência global (todos os graus) foi 70% (não especificada 55%, viral 31%, bacteriana 24% e fúngica 12%) (ver secção 4.4). 41% dos doentes manifestaram uma infeção de qualquer tipo nas 8 semanas após a perfusão de Kymriah.

Em doentes com LDGCB ocorreram infeções graves (Grau 3 e superior), com risco de vida ou fatais, em 34% dos doentes. A incidência global (todos os graus) foi 58% (não especificada 48%, bacteriana 15%, fúngica 11% e viral 11%) (ver secção 4.4). 37% dos doentes manifestaram uma infeção de qualquer tipo no prazo de 8 semanas.

Em doentes com LF ocorreram infeções graves (Grau 3 ou 4) em 16% dos doentes. A incidência global (todos os graus) foi 50% (não especificada 36%, viral 17%, bacteriana 6% e fúngica 2%) (ver secção 4.4). 19% dos doentes manifestaram uma infeção de qualquer tipo no período de 8 semanas.

Observou-se neutropenia febril grave (Grau 3 ou 4) em 26% dos doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B, em 17% dos doentes com LDGCB e em 12% dos doentes com LF. Ver secção 4.4 para gestão da neutropenia febril antes e depois da perfusão de Kymriah.

Citopenias prolongadas

Citopenias são muito frequentes e têm por base as quimioterapias anteriores e a terapêutica com Kymriah.

Todos os doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B tiveram uma citopenia de Grau 3 ou 4 em algum momento após perfusão com Kymriah. Citopenias de Grau 3 e 4 não resolvidas ao dia 28 após perfusão com Kymriah, com base em achados laboratoriais incluíram diminuição do número de glóbulos brancos (50%), neutrófilos (56%), linfócitos (43%) e plaquetas (32%) e diminuição da hemoglobina (11%).

Todos os doentes adultos com LDGCB tiveram citopenias de Grau 3 ou 4 em algum momento após perfusão com Kymriah. Citopenias de Grau 3 e 4 não resolvidas ao dia 28, com base em achados laboratoriais incluíram diminuição do número de plaquetas (39%), linfócitos (29%), neutrófilos (25%) e glóbulos brancos (21%) e diminuição da hemoglobina (14%).

Em doentes adultos com LF, 99% teve citopenias de Grau 3 e 4 em algum momento após perfusão de Kymriah. Com base em achados laboratoriais, citopenias de Grau 3 e 4 não resolvidas ao dia 28 após perfusão de Kymriah, incluíram diminuição da contagem de linfócitos (23%), plaquetas (17%), neutrófilos (16%), glóbulos brancos (13%) e diminuição da hemoglobina (3%).

Reações adversas neurológicas

A maioria dos acontecimentos adversos neurotóxicos ocorreu no prazo de 8 semanas após a perfusão e foram transitórios.

Em doentes pediátricos e jovens com LLA de células B, ocorreram reações adversas neurológicas graves incluindo manifestações de encefalopatia e/ou delírio em 32% dos doentes (10% foram de Grau 3 ou 4) no prazo de 8 semanas após perfusão de Kymriah. Em doentes com LDGCB, ocorreram manifestações de encefalopatia e/ou delírio em 20% dos doentes (11% foram de Grau 3 ou 4) no prazo de 8 semanas após perfusão de Kymriah. Em doentes com LF, estas ocorreram em 9% dos doentes (1% Grau 3 ou 4) no período de 8 semanas após perfusão com Kymriah. Entre os acontecimentos neurotóxicos em doentes com LF, ocorreu síndrome de neurotoxicidade associada a células imuno-efetoras (ICANS) em 4% dos doentes (1% Grau 3 ou 4), todos no período de 8 semanas após a perfusão de Kymriah.

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia foi notificada em 49% dos doentes tratados com Kymriah para LLA recidivante ou refratária (r/r), 17% dos doentes com LDGCB r/r. e 17% dos doentes com LF r/r.

Mulheres grávidas que tenham recebido Kymriah podem ter hipogamaglobulinemia. Os níveis de imunoglobulina devem ser avaliados em recém-nascidos de mães tratadas com Kymriah.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, a imunogenicidade humoral ao tisagenlecleucel foi medida através da determinação sérica de anticorpos anti-CAR19 murino (anti-mCAR19) pré e pós administração. A maioria dos doentes teve testes positivos para anticorpos anti-mCAR19 pré-dose em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), em doentes adultos com LDGCB (C2201, 93,9%) e doentes adultos com LF (E2202, 66,0%).

Foram encontrados anticorpos anti-mCAR19 induzidos pelo tratamento em 40,5% dos doentes pediátricos e jovens adultos com LLA (B2202), em 8,7% dos doentes adultos com LDGCB e 28,7% de doentes adultos com LF. Anticorpos pré-existentes e induzidos pelo tratamento, não estiveram associados com um impacto na resposta clínica nem tiveram impacto sobre a expansão e persistência de tisagenlecleucel. Não há evidência de que a presença de anticorpos anti-mCAR19 pré-existentes e induzidos pelo tratamento impacte a segurança ou efetividade de Kymriah.

Não se observaram respostas de imunogenicidade de células T em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B, doentes adultos com LDGCB r/r e doentes adultos com LF.

População pediátrica

A segurança de tisagenlecleucel em doentes pediátricos com LLA de células B r/r a partir dos 3 anos de idade foi avaliada em 212 doentes no estudo principal B2202 e nos estudos de suporte B2205J e B2001X, nos quais a maioria dos doentes (81%) tinha menos de 18 anos de idade (65/79 no B2202, 54/64 no B2205J e 52/69 no B2001X). A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nos doentes pediátricos encontram-se refletidas no “Resumo do perfil de segurança” e na Tabela 2 acima.

A segurança de tisagenlecleucel em doentes pediátricos com LLA de células B r/r com menos de 3 anos de idade foi avaliada no estudo observacional B2401 (n=43), tendo a experiência global de segurança sido geralmente consistente com o perfil de segurança conhecido de tisagenlecleucel.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas decorrem da experiência pós-comercialização com Kymriah através de notificações espontâneas de casos, casos em literatura, programas de acesso alargado e estudos clínicos para além dos estudos de registo global. Dado que estas reações são notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição a tisagenlecleucel.

Frequência desconhecida: Reação anafilática/reacção relacionada com a perfusão, neurotoxicidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem casos de sobredosagem notificados.

Em caso de sobredosagem, o potencial risco é um aumento da probabilidade de desenvolvimento de SLC incluindo SLC grave. Para monitorização de perto, ver secção 4.2; para sintomas e gestão de SLC, ver secção 4.4.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL04.

Mecanismo de ação

Tisagenlecleucel é uma terapêutica oncológica imunocelular, autóloga, que envolve a reprogramação das próprias células T do doente com um transgene que codifica para um recetor antigénio quimérico (*Chimeric Antigen Receptor* - CAR) para identificar e eliminar células que expressem CD19. O CAR é constituído por um fragmento de anticorpo murino de cadeia única que reconhece CD19 e está fundido com domínios de sinalização intracelular de 4-1BB (CD137) e CD3 zeta. O componente CD3 zeta é crítico para iniciar a ativação das células T e a atividade antitumoral, enquanto o 4-1BB aumenta a expansão e persistência de tisagenlecleucel. Após ligação às células que expressam CD19, o CAR transmite um sinal que promove a expansão das células T e a persistência de tisagenlecleucel.

Eficácia e segurança clínicas

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

A segurança e eficácia do tratamento de Kymriah em doentes pediátricos e jovens adultos até aos 25 anos de idade inclusive, com LLA de células B recidivante ou refratária (r/r) foram avaliadas num total de 203 doentes, num estudo principal (B2202, N=79) e dois estudos complementares (B2205J, N=64 e B2101J, N=60) abertos, de grupo único, de fase I/II. Todos os doentes tinham produto da leucaferese colhido e criopreservado antes ou durante a entrada no estudo.

O estudo principal B2202 (ELIANA) é um estudo de fase II de grupo único, multicêntrico em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B r/r. Dos 97 doentes incluídos, 79 receberam a perfusão com Kymriah; para 8 doentes (8%) Kymriah não pôde ser produzido; os motivos para descontinuação antes da perfusão de Kymriah incluíram morte (n=7; 7%) ou acontecimentos adversos (n=3; 3%) enquanto aguardavam o fabrico de Kymriah no estudo clínico. A duração mediana do acompanhamento do estudo, definida como o tempo desde a perfusão de Kymriah até a data de conclusão ou interrupção do acompanhamento antes de *cut-off* de dados, foi de 16,0 meses (intervalo: 0,4-34,4). A mediana de tempo desde a perfusão de Kymriah até *cut-off* de dados foi de 24,2 meses (intervalo: 4,5-35,1). O estudo ainda está em curso.

A informação chave sobre a avaliação inicial dos doentes incluídos e que receberam a perfusão é apresentada na Tabela 3. A maioria dos doentes (69/79, 87%) recebeu terapêutica de “ponte” enquanto aguardava por Kymriah. Um total de 76 dos 79 doentes (96%) que receberam a perfusão de Kymriah também recebeu quimioterapia de linfodepleção após inclusão no estudo e antes da perfusão da dose única de Kymriah. (ver secção 4.2 as condições de quimioterapia de linfodepleção).

Tabela 3 Estudo B2202: Informação na avaliação inicial sobre a população de doentes incluídos e doentes que receberam a perfusão

	Doentes incluídos no estudo N=97 n (%)	Doentes que receberam perfusão N=79 n (%)
Idade (anos)		
Média (desvio padrão)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediana (mínimo – máximo)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Categoria de idade (anos) - n (%)		
<10 anos	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 anos e <18 anos	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 anos	17 (17,45)	14 (17,7)
Género - n (%)		
Homem	54 (55,7)	45 (57,0)
Mulher	43 (44,3)	34 (43)
Estado de doença - n (%)		
Refratária primária ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Doença recidivante ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Transplante de células estaminais prévio - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Refratária primária: Nunca teve remissão completa (RC) morfológica antes do estudo		
² Doença recidivante: Teve pelo menos uma recidiva antes do estudo		

A eficácia foi determinada através do parâmetro de avaliação primário de taxa de remissão global (TRG), que inclui melhor resposta global como remissão completa (CR) ou remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea (CRi), no prazo de 3 meses após a perfusão, conforme determinado pela avaliação do Comité de Avaliação Independente (CAI), bem como parâmetros de avaliação secundários incluindo duração da remissão (DR) e a proporção dos doentes que atingiram RC ou RCi com doença residual mínima (DRM) <0,01% por citometria de fluxo (DRM-negativa). Ver Tabela 4 para resultados de eficácia deste estudo. A TRG foi consistente em todos os subgrupos. Oito doentes (10,1%) que atingiram RC/RCi após a perfusão com Kymriah foram para transplante de células estaminais hematopoiéticas enquanto se encontravam em remissão dos quais 6 (7,6%) foram submetidos a transplante nos primeiros 6 meses após perfusão enquanto em remissão. Kymriah foi administrado num centro de tratamento qualificado para Kymriah em ambulatório e em internamento.

Tabela 4 Estudo B2202: Resultados de eficácia em doentes pediátricos e jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B recidivante ou refratária

Parâmetro de avaliação primário	Doentes incluídos no estudo N=97	Doentes que receberam perfusão N=79
Taxa de resposta global (TRG)^{1,2}, n (%) IC 95%	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
RC ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
RCi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Parâmetro de avaliação secundário	N=97	N=79
RC ou RCi com DRM na medula óssea negativa ^{5,6} , n (%) IC 95%	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Duração da remissão (DR)⁷	N=65	N=65
% probabilidade de ausência de acontecimentos a 12 meses	66,3	66,3
% probabilidade de ausência de acontecimentos a 18 meses	66,3	66,3
Mediana (meses) (IC 95%)	Não atingida (20,0; NE ⁹)	Não atingida (20,0; NE)
Outro parâmetro de avaliação secundário	N=97	N=79
Sobrevivência global (SG) ⁸		
% probabilidade de sobrevivência a 12 meses	69,8	76,4
% probabilidade de sobrevivência a 24 meses	56,9	66,3
Mediana (meses) (IC 95%)	Não atingida (19,4 NE)	Não atingida (28,2; NE)
¹	Requer estado de remissão mantido por pelo menos 28 dias sem evidência clínica de recidiva.	
²	Valor de p exato nominal unilateral com base em H0: TRG ≤20% vs. Ha: TRG >20%	
³	RC (remissão completa) foi definida como <5% de blastos na medula óssea, blastos em circulação no sangue devem ser <1%, nenhuma evidência de doença extramedular e recuperação total das contagens do sangue periférico (plaquetas >100 000/μl e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] >1000/μl) sem transfusão de sangue.	
⁴	RCi (remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea) foi definida como <5% de blastos na medula óssea, blastos em circulação no sangue devem ser <1%, nenhuma evidência de doença extramedular e sem recuperação total das contagens do sangue periférico com ou sem transfusão de sangue.	
⁵	DRM (doença residual mínima) negativa foi definida como uma DRM por citometria de fluxo <0,01%.	
⁶	Valor de p exato nominal unilateral com base em H0: Taxa de DRM remissão negativa ≤15% vs. Ha: >15%.	
⁷	DR foi definida como o tempo desde o início de RC ou RCi até recidiva ou morte devido à indicação subjacente, o que acontecer primeiro (N=65).	
⁸	A SG foi definida como o tempo desde a data da perfusão de Kymriah até à data da morte devido a qualquer causa para os doentes que receberam a perfusão e desde a data da inclusão no estudo até à data da morte devido a qualquer causa para doentes incluídos no estudo	
⁹	Não estimável	

A qualidade de vida relacionada com a saúde (*Health-related quality of life (HRQoL)*) foi avaliada através dos questionários PedsQL e EQ-5D completados por doentes com 8 anos de idade ou mais (n=61). Entre os doentes que responderam (n=51), a alteração média (SD) face ao valor inicial no resultado total de PedsQL foi 13,1 (13,45) ao mês 3, 15,4 (16,81) ao mês 6 e 25,0 (19,09) ao mês 12, e a alteração média (SD) face ao valor inicial na pontuação EQ-5D VAS foi 16,0 (16,45) ao mês 3, 15,3 (18,33) ao mês 6 e 21,7 (17,14) ao mês 12, indicando uma melhoria clinicamente significativa na HRQoL após a perfusão de Kymriah.

O estudo de suporte B2205J (ENSIGN) foi um estudo de fase II, multicêntrico, de grupo único em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B r/r. O estudo teve um desenho semelhante e incluiu populações de doentes comparáveis ao estudo principal B2202. A principal diferença entre os dois estudos foi a definição do parâmetro de avaliação primário de eficácia TRG, que foi avaliado no prazo de 6 meses após perfusão de Kymriah no estudo B2205J comparativamente com 3 meses no estudo principal. Dos 75 doentes incluídos, 64 receberam a perfusão com Kymriah; para 5 doentes (6,7%), Kymriah não pôde ser produzido e 6 doentes (8,0%) faleceram enquanto aguardavam a produção de Kymriah no estudo clínico. A mediana de duração de acompanhamento do estudo definida como o tempo desde a perfusão de Kymriah até à data de conclusão ou descontinuação do acompanhamento anterior a *cut-off* de dados na análise final foi de 12,2 meses (intervalo: 0,4-49,3). A mediana de tempo desde a perfusão de Kymriah até ao *cut-off* de dados foi de 31,7 meses (intervalo: 17,6-56,0).

Entre os doentes que receberam perfusão, a mediana de idade foi de 12,5 anos (intervalo: 3 a 25), 34 (53,1%) eram do sexo feminino e 30 (46,9%) do sexo masculino, 10,9% tinham doença refratária à primeira linha terapêutica, 89,1% tinham doença recidivante e 43,8% dos doentes tinha sido submetido a pelo menos um transplante de células estaminais hematopoiéticas. As características iniciais da doença eram semelhantes nos doentes incluídos no que respeita a idade (idade mediana de 13,0 anos, intervalo: 3 a 25), sexo (46,7% feminino e 53,3% masculino), refratariedade primária (10,7%) e antecedente de transplante (42,7%). A maioria dos doentes que receberam perfusão (57/64, 89,1%) recebeu quimioterapia de “ponte” enquanto aguardava Kymriah. Um total de 60 dos 64 doentes (93,8%) que receberam perfusão de Kymriah também receberam quimioterapia de depleção após a inclusão no estudo e antes da perfusão da dose única de Kymriah.

A eficácia foi determinada através do parâmetro de avaliação primário de TRG, que incluiu melhor resposta global sob a forma de RC ou RCi mantidas pelo menos durante 28 dias no prazo de 6 meses após a perfusão, conforme determinado pela avaliação do CAI, bem como pelos parâmetros de avaliação secundários, incluindo DR, proporção de doentes que atingiram RC ou RCi com estado de doença DRM negativa e SG. Entre os doentes que receberam perfusão, a TRG foi demonstrada em 45 doentes (70,3%; 59,4% RC e 10,9% RCi). Foi notificada RC/RCi e medula óssea com DRM negativa em 43 doentes (67,2%). A mediana de DR não foi atingida e a probabilidade de ausência de eventos aos 12 meses foi de 70,5%. A probabilidade de sobrevivência aos 24 meses foi de 54,7% e a SG mediana foi estimada em 29,9 meses (95% IC; 15,1, 42,4). Os resultados de SG foram confirmados numa análise de SG atualizados (i.e. mediana de SG 29,9 meses [95% IC: 15,2, NE] com 57,6% de probabilidade de sobrevivência aos 24 meses; com uma mediana de acompanhamento para SG de 25,9 meses), que incluiu doentes transferidos para um outro estudo de acompanhamento a longo prazo. Sete doentes (10,9%) que atingiram CR/CRi após perfusão com Kymriah foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas enquanto em remissão durante o estudo, dos quais 5 doentes (7,8%) foram submetidos a transplante nos primeiros 6 meses após a perfusão. Os resultados de eficácia notificados para os doentes incluídos (n=75) demonstraram uma TRG de 60,0% (50,7% CR e 9,3% CRi; 57,3% com medula óssea com DRM negativa). A taxa de sobrevivência global na população incluída está de acordo com a população que recebeu perfusão.

Populações especiais

Não se observaram diferenças na eficácia ou segurança entre os diferentes subgrupos de idade.

Doentes com leucemia do SNC ativa

Dos quatro doentes com leucemia do SNC ativa (isto é SNC-3) incluídos no estudo B2101J, três tiveram síndrome de libertação de citocinas (Grau 2-4) e anomalias neurológicas transitórias (Grau 1-3) que resolveram no espaço de 1-3 meses após a perfusão. Um doente morreu devido a progressão da doença e os três doentes restantes atingiram uma RC ou RCi e mantêm-se vivos 1,5-2 anos após a perfusão.

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

A segurança e eficácia do tratamento Kymriah em doentes adultos com linfoma de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário (r/r) que receberam ≥ 2 linhas de quimioterapia, incluindo rituximab e antraciclina, ou que recidivaram após transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), foram avaliadas num estudo principal, aberto de grupo único. Doentes com linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos (LCBRCT), linfoma cutâneo primário de grandes células B, linfoma de células B primário do mediastino (LCBPM), LDGCB EBV-positivo do idoso, transformação de Richter e linfoma de Burkitt não foram incluídos neste estudo C2201.

O estudo principal C2201 (JULIET) é um estudo de fase II, de grupo único, multicêntrico em doentes adultos com LDGCB recidivante ou refratário. Dos 167 doentes incluídos, 115 doentes receberam perfusão com Kymriah. Aproximadamente 31% dos doentes descontinuaram o estudo antes da perfusão de Kymriah. Para 13 doentes (8%) Kymriah não pôde ser produzido. Outras razões para descontinuação antes da perfusão de Kymriah incluíram morte (n=16; 10%), decisão clínica/progressão da doença primária (n=16; 10%), decisão do doente (n=2; 1%), desvio ao protocolo (n=1; 1%) ou acontecimentos adversos (n=4; 2%) enquanto aguardavam o fabrico de Kymriah no estudo clínico. A duração mediana do acompanhamento do estudo, definida como o tempo desde a perfusão de Kymriah até à data de conclusão ou interrupção do acompanhamento antes de *cut-off* de dados, foi de 7,7 meses (intervalo: 0,4-50,0). A mediana de tempo desde a perfusão de Kymriah até *cut-off* de dados foi de 40,3 meses (intervalo: 24,0-52,6). O estudo ainda está em curso.

A informação chave sobre a avaliação inicial dos doentes incluídos e que receberam a perfusão é apresentada na Tabela 5. Foi colhido a todos os doentes material inicial através de leucaferese e criopreservado antes ou durante a entrada no estudo. A maioria dos doentes (103/115, 90%) recebeu terapêutica de “ponte” para estabilização da doença. O tipo e a duração da terapêutica de “ponte” foram deixados ao critério do médico. 107/115 doentes (93%) receberam quimioterapia de linfodepleção antes da perfusão com Kymriah. Kymriah foi administrado através de perfusão intravenosa de dose única ($0,6-6,0 \times 10^8$ células T-CAR positivas viáveis) num centro de tratamento qualificado para Kymriah em ambulatório e em internamento.

Tabela 5 Estudo C2201: Informação na avaliação inicial sobre a população de doentes incluídos e doentes que receberam a perfusão

	Doentes incluídos no estudo N=167 n (%)	Doentes que receberam perfusão N=115 n (%)
Idade (anos)		
Média (desvio padrão)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediana (mínimo – máximo)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Categoria de idade (anos) - n (%)		
<65 anos	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 anos	47 (28,1)	26 (22,6)
Género - n (%)		
Homem	105 (62,9)	71 (61,7)
Mulher	62 (37,1)	44 (38,3)
Transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCE) prévio - n (%)		
Não	93 (55,7)	59 (51,3)
Sim	74 (44,3)	56 (48,7)
Doença em Estádio III/IV no início do estudo - n (%)		
Não	36 (21,6)	27 (23,5)
Sim	131 (78,4)	88 (76,5)
Número de linhas de terapêutica antineoplásica prévias – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Estado de doença - n (%)		
Refratária à última linha de tratamento	98 (58,7)	63 (54,8)
Recidivante à última linha de tratamento	69 (41,3)	52 (45,2)

A eficácia de Kymriah foi avaliada através do parâmetro de avaliação primário de melhor taxa de resposta global (TRG), que inclui resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) conforme avaliação baseada na Classificação Lugano determinada pelo Comité de Revisão Independente (CRI), bem como por parâmetros de avaliação secundários incluindo duração de resposta (Tabela 6).

Tabela 6 Estudo C2201: Resultados de eficácia em doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica

	Doentes incluídos no estudo N=167	Doentes que receberam perfusão N=115
Parâmetro de avaliação primário	N=147	N=99
Taxa de resposta global (TRG) (RC+RP)², n (%) IC 95%	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
RC, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
RP, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Resposta ao mês 3	N=147	N=99
TRG (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
RC (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Resposta ao mês 6	N=147	N=99
TRG (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
RC (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Duração da resposta (DR)³	N=54	N=54
Mediana (meses) (IC 95%)	Não atingida (10,0; NE ⁵)	Não atingida (10,0; NE ⁵)
% probabilidade de ausência de recidiva aos 12 meses	63,4	63,4
% probabilidade de ausência de recidiva aos 18 meses	63,4	63,4
% probabilidade de ausência de recidiva aos 24 meses	60,8	60,8
% probabilidade de ausência de recidiva aos 30 meses	60,8	60,8
Outros parâmetros de avaliação secundários	N=167	N=115
Sobrevivência global (SG) ⁴		
% probabilidade de sobrevivência aos 12 meses	41,0	48,2
% probabilidade de sobrevivência aos 24 meses	33,3	40,4
% probabilidade de sobrevivência aos 36 meses	29,0	36,2
Mediana (meses) (IC 95%)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	O parâmetro de avaliação primário foi avaliado em todos os doentes que receberam Kymriah produzido nas instalações da Novartis EUA.	
²	A TRG é a proporção de doentes com melhor resposta global (MRG) de RC ou RP com base nos critérios de resposta Lugano (Cheson 2014); doentes que não receberam perfusão foram identificados MRG=Desconhecido (isto é não-respondedores).	
³	A DR foi definida como tempo desde que se atingiu RC ou RP até recidiva ou morte devida a LDGCB, o que ocorrer primeiro.	
⁴	A SG foi definida como tempo desde a data da perfusão de Kymriah até à data da morte por qualquer causa em CAC (N=115) e tempo desde a data da perfusão de Kymriah até à data da morte por qualquer causa nos doentes incluídos (N=167).	
⁵	Não estimável.	

Entre os 41 doentes que atingiram RC, 16 doentes inicialmente tiveram uma resposta global da doença de RP que melhorou para RC com o tempo; a maioria dos doentes (13/16) converteu a RP em RC no prazo de 6 meses após perfusão de tisagenlecleucel. A TRG foi consistente entre os subgrupos.

Linfoma Folicular (FL)

A segurança e eficácia do tratamento com Kymriah em doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário (r/r) foram avaliadas num estudo de fase II, aberto, multicêntrico, de grupo único (E2202, N=97).

O estudo principal E2202 (ELARA) incluiu doentes refratários ou em recidiva no período de 6 meses após completarem uma segunda ou posterior linha de tratamento sistémico (incluindo um anticorpo anti-CD20 e um agente alquilante), em recidiva durante ou no período de 6 meses após completarem o tratamento de manutenção com anticorpo anti-CD20 depois de pelo menos duas linhas de tratamento, ou em recidiva após transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). O estudo excluiu doentes com infeções ativas ou graves, com linfoma transformado ou outros linfomas agressivos, incluindo doentes com LF de Grau 3b, doentes que tinham recebido anteriormente TCEH alogénico ou que tinham doença com envolvimento ativo do SNC.

Dos 98 doentes que foram incluídos no estudo e realizaram leucaferese, 97 doentes receberam perfusão com Kymriah. Um doente atingiu resposta completa antes da perfusão, o que se atribuiu à sua última linha de tratamento prévio e foi posteriormente descontinuado do estudo por decisão do médico antes da perfusão. Foi colhido a todos os doentes material inicial através de leucaferese e criopreservado antes ou durante a entrada no estudo. Kymriah foi fornecido para todos os doentes incluídos no estudo. A mediana de duração do acompanhamento do estudo, definida como o tempo desde a perfusão de Kymriah até à data de conclusão ou descontinuação do acompanhamento, antes da data de *cut-off* dos dados foi 18,6 meses (intervalo: 1,8-29,9). A mediana de tempo desde a perfusão de Kymriah até à data de *cut-off* dos dados foi 20,8 meses (intervalo: 14,4-29,9). O estudo ainda está em curso.

Dos 97 doentes que receberam perfusão com Kymriah, 94 doentes tinham doença mensurável no início determinada pelo Comité de Revisão Independente (CRI) e estão incluídos no conjunto de análise de eficácia (CAE).

A informação chave sobre a avaliação inicial do conjunto de doentes incluídos e do CAE é apresentada na Tabela 7. Aproximadamente metade dos doentes (44/94; 47%) recebeu terapêutica de “ponte” para estabilização da doença entre a leucaferese e a administração de Kymriah, e todos os doentes receberam quimioterapia de linfodepleção. Para todos os doentes que receberam a perfusão, Kymriah foi administrado através de perfusão intravenosa de dose única num centro de tratamento qualificado, em regime de internamento ou de ambulatório (18%).

Tabela 7 Estudo E2202: Informação na avaliação inicial das populações de doentes incluídos no estudo e doentes do CAE

	Doentes incluídos no estudo N=98 n (%)	CAE* N=94 n (%)
Idade (anos)		
Média (desvio padrão)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediana (mínimo – máximo)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Categoria de idade (anos) – n (%)		
<65 anos	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 anos	24 (24,5)	24 (25,5)
Género – n (%)		
Homem	65 (66,3)	64 (68,1)
Mulher	33 (33,7)	30 (31,9)
Doença em estágio III/IV no início do estudo – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Risco FLIPI alto¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Doença volumosa no início² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Número de linhas de terapêutica antineoplásica prévias – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediana (mínimo – máximo)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Estado de doença – n (%)		
Refratária à última linha de tratamento	76 (77,6)	74 (78,7)
Recidivante à última linha de tratamento	17 (17,3)	17 (18,1)
Duplo refratário³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progressão da doença em 24 meses (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) prévio – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Inibidor PI3K prévio – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Doentes que receberam a perfusão que tinham doença mensurável no início determinada pelo Comité de Revisão Independente (CRI) e estão incluídos no conjunto de análise de eficácia.		
¹ FLIPI inclui 5 fatores de prognóstico classificados; FLIPI = soma (onde fator de prognóstico = ‘Sim’); Baixo: 0-1 critério atingido; intermédio: 2 critérios atingidos; alto: 3 ou mais atingidos.		
² Doença volumosa definida pelo CRI como imagem revelando qualquer massa tumoral nodal ou extra-nodal com >7 cm de diâmetro ou envolvimento de pelo menos 3 locais nodais, cada um com diâmetro >3 cm.		
³ Duplo refratário é definido como doentes que falharam resposta ou recidivaram no período de 6 meses após terapêutica com qualquer regime de anti-CD20 e agentes alquilates		
⁴ POD24: indivíduos com doença refratária primária ou com progressão da doença no período de 24 meses após início de uma primeira linha de tratamento contendo ACm anti-CD20.		

A eficácia foi determinada através do parâmetro de avaliação primário taxa de remissão completa (TRC), registada desde a perfusão até progressão da doença ou início de nova terapêutica. A TRC foi determinada pelo CRI com base na classificação Lugano (Cheson 2014). Os parâmetros de avaliação secundários incluíram taxa de resposta global (TRG), duração de resposta (DR), sobrevivência livre de progressão (SLP), sobrevivência global (SG). A mediana de tempo desde a inclusão no estudo até à perfusão foi de 46 dias (intervalo: 23 a 127). A primeira avaliação da doença foi programada para ser realizada no mês 3 após a perfusão.

Tabela 8 Estudo E2202: Resultados de eficácia em doentes adultos com linfoma folicular (LF) refratário ou em recidiva após duas ou mais linhas de terapêutica

	Doentes incluídos no estudo N=98	Doentes do CAE* N=94
Taxa de resposta completa (TRC)¹, pelo CRI n (%) IC 95%	67 (68,4) (58,2 ; 77,4)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
Taxa de resposta global (TRG)², pelo CRI n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Duração de resposta (DR)³, pelo CRI	N=84	N=81
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% probabilidade de ausência de acontecimentos aos 9 meses (IC 95%)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI=Intervalo de confiança, NE=Não estimável * Doentes que receberam perfusão e que tinham doença mensurável no início segundo o Comité de Revisão Independente (CRI) e estão incluídos no conjunto de análise de eficácia. ¹ O parâmetro de avaliação primário foi TRC segundo o CRI com base nos critérios de classificação de resposta Lugano (Cheson 2014) e definido como a proporção de doentes com uma melhor resposta global (MRG) de resposta completa (RC). O doente que não recebeu perfusão foi tratado como um não-respondedor. ² A TRG foi definida como a proporção de doentes com uma MRG de RC ou resposta parcial (RP). O doente que não recebeu perfusão foi tratado como não-respondedor. ³ DR foi definida como o tempo desde a obtenção de RC ou RP até recidiva ou morte por LF, o que ocorrer primeiro.		

Todos os respondedores atingiram a sua primeira resposta (RC ou RP) na primeira avaliação da doença realizada após a perfusão, aos 3 meses. Dos 65 doentes que eventualmente atingiram uma RC, 15 doentes (16%) inicialmente tinham uma RP. A maioria dos doentes passaram de RP para RC no prazo de 6 meses após a perfusão. Nenhum doente que recebeu perfusão de Kymriah seguiu para transplante enquanto se encontrava em resposta (RC ou RP).

A probabilidade de um doente permanecer em resposta (DR) ≥ 9 meses foi 76% (IC 95%: 64,9; 84,3), enquanto que a probabilidade de um doente atingir uma RC para manter a resposta ≥ 9 meses foi 87% (IC 95%: 75,6; 93,3).

A análise dos subgrupos demonstrou uma TRC geralmente consistente em todos os grupos, incluindo os seguintes subgrupos com prognóstico de alto risco: resultado FLIPI alto (TRC de 63%), TCEH prévio (TRC de 66%), POD24 (TRC de 59%), e duplo refratário (TRC de 66%).

Populações especiais

Não existem dados suficientes para determinar se existem diferenças na eficácia ou segurança entre os diferentes subgrupos de idade apesar do benefício clínico e a experiência de segurança em doentes idosos com LDGCB e LF com mais de 65 anos de idade (23% e 24,7% da população em estudo para LDGCB e LF, respetivamente) serem comparáveis às da população global.

População pediátrica

Estudo B2401

Foi realizado um estudo observacional (B2401) para coligir dados de segurança e de eficácia de longo-prazo em doentes que receberam tisagenlecleucel, a partir dos registos do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) e da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). O estudo incluiu 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B r/r no momento do *cut-off* dos dados. A produção de Kymriah foi viável para doentes com menos de 3 anos de idade e com baixo peso; 43 doentes (CIBMTR: 40, EBMT: 3) tinham menos de 3 anos de idade na data da perfusão. A mediana de tempo desde a perfusão com Kymriah até à data de *cut-off* dos dados dos doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B r/r foi 11,8 meses no CIBMTR e 9,0 meses no EBMT.

Entre os doentes com menos de 3 anos de idade incluídos no conjunto de eficácia (n=33), foi notificada RC (incluindo RCi) como MRG para 26 doentes (78,8%) (IC 95%: 61,1; 91,0) e todos os 15 doentes em RC (including RCi) e com dados de DRM notificados apresentaram DRM-negativa durante o seguimento. A taxa estimada de DR no mês 12 foi 62,7% (IC 95%: 35,0; 81,3).

A experiência global de segurança em doentes com menos de 3 anos de idade com LLA de células B r/r foi geralmente consistente com o perfil de segurança conhecido de tisagenlecleucel.

Estudo C2202

Foi realizado um estudo de fase II (C2202, BIANCA) com perfusão de tisagenlecleucel em 33 doentes, crianças e jovens adultos, com linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B maduras em recidiva ou refratário tratados com com tisagenlecleucel. Dos 33 doentes que receberam perfusão de tisagenlecleucel, 28 doentes (24 doentes, com 3 a 17 anos de idade e 4 doentes, com 20 a 22 anos de idade) tinham doença mensurável antes da perfusão e estão incluídos no conjunto de análise de eficácia (CAE).

O CAE incluiu doentes com linfoma de Burkitt (n=15), linfoma difuso de grandes células B (n=8), linfoma primário do mediastino de células B (n=3), linfoma de zona cinzenta (n=1) e linfoma de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 (n=1). A mediana de idade destes doentes foi de 14,0 anos (intervalo: 3 a 22), 9 (32,1%) eram do sexo feminino e 19 (67,9%) do sexo masculino. O número mediano de linhas terapêuticas anteriores foi 1 (intervalo: 1-3), 17,9% dos doentes tiveram um transplante anterior de células-tronco hematopoiéticas. Todos os doentes exceto um (96,4%) receberam quimioterapia de “ponte” enquanto aguardavam pelo tisagenlecleucel. Os doentes receberam a dose de tisagenlecleucel aprovada para a indicação pediátrica de LLA.

Os resultados no CAE mostraram uma TRG de 32,1% (IC 95%: 15,9; 52,4), com uma RC de 7,1%. A análise dos subgrupos indicou uma TRG mais baixa em doentes com linfoma de Burkitt (20%, IC 95% 4,3; 48,1) comparativamente com os doentes com linfoma difuso de grandes células B (37,5%, IC 95%: 8,5; 75,5) ou outros diagnósticos incluídos no estudo (60,0%, IC 95%: 14,7; 94,7).

A experiência global de segurança em doentes pediátricos e jovens adultos com CD19+LNH de células B maduras r/r que receberam perfusão com tisagenlecleucel no Estudo C2202 foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tisagenlecleucel. Não se observaram novos sinais de segurança.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kymriah em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de linfoma linfoblástico de células B (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a perfusão de Kymriah em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B r/r, doentes com LDGCB r/r e doentes com LF r/r, tisagenlecleucel tipicamente exibiu uma rápida expansão inicial seguida de um declínio mais lento e bi-exponencial. A elevada variabilidade entre indivíduos foi associada às métricas de exposição *in vivo* (AUC_{0-28d} e C_{max}) em todas as indicações.

Cinética celular em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B

Um resumo dos parâmetros cinéticos celulares de tisagenlecleucel em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células-B encontra-se na Tabela 9 abaixo. A expansão máxima (C_{max}) foi aproximadamente 1,6 vezes mais alta em doentes RC/RCi (n=103) comparativamente com doentes não respondedores (NR) (n=10) medida por qPCR. Observou-se uma expansão reduzida e retardada em doentes NR comparativamente com doentes RC/RCi.

Tabela 9 Parâmetros cinéticos celulares de tisagenlecleucel em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B r/r (Estudos B2202 e B2205J)

Parâmetro	Resumo estatístico	Doentes respondedores (RC/RCi) N=105	Doentes não respondedores (NR) N=12
C_{max} (cópias/ μ g)	Média geométrica (CV%),n	35 300 (154,0); 103	21 900 (80,7); 10
T_{max}^{\ddagger} (dia)	Mediana [min;max], n	9,83 [5,70;27,8]; 103	20,1 [12,6;62,7]; 10
AUC_{0-28d} (cópias/ μ g*dia)	Média geométrica (CV%),n	309 000 (178,1); 103	232 000 (104,5); 8
$T_{1/2}$ (dia)	Média geométrica (CV%), n	25,2 (307,8); 71	3,80 (182,4); 4
T_{last}	Mediana [min;max], n	166 [20,9; 916]; 103	28,8 [26,7; 742]; 9

Cinética celular em doentes com LDGCB

O resumo dos parâmetros cinéticos celulares de tisagenlecleucel em doentes com LDGCB encontra-se incluído na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10 Parâmetros cinéticos celulares de tisagenlecleucel em doentes com LDGCB r/r

Parâmetro	Resumo estatístico	Doentes respondedores (RC e RP) N=43	Doentes não respondedores (SD/PD/Desconhecido) N=72
C_{max} (cópias/ μ g)	Média geométrica (CV%),n	5840 (254,3); 43	5460 (326,89); 65
T_{max} (dia)	Mediana [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8]; 35	8,84 [3,04; 27,7]; 65
AUC_{0-28d} (cópias/ μ g*dia)	Média geométrica (CV%),n	61 200 (177,7); 40	67 000 (275,2); 56
$T_{1/2}$ (dia)	Média geométrica (CV%), n	129 (199,2); 33	14,7 (147,1); 44
T_{last}	Mediana [min;max], n	551 [17,1; 1030]; 43	61,4 [19,8; 685]; 56

Cinética celular em doentes com LF

O resumo dos parâmetros cinéticos celulares de tisagenlecleucel em doentes com LF por MRG encontra-se incluído na Tabela 11 abaixo.

A média geométrica do valor AUC_{0-28d} dos respondedores foi 2,9 vezes mais alta comparativamente com não-respondedores, enquanto que a média geométrica do valor C_{max} foi 2,1 vezes mais alta em respondedores comparativamente com não-respondedores.

Tabela 11 Parâmetros cinéticos celulares de tisagenlecleucel em doentes com LF r/r

Parâmetro	Resumo estatístico	Doentes respondedores (RC e RP) N=81	Doentes não-respondedores (SD/PD) N=12
C_{max} (cópias/microgramas)	Média geométrica (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T_{max} (dia)	Mediana [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (cópias/microgramas*dia)	Média geométrica (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
$T_{1/2}$ (dia)	Média geométrica (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (dia)	Mediana [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistribuição

Em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B, tisagenlecleucel demonstrou estar presente no sangue e medula óssea para além de 2 anos. A distribuição de tisagenlecleucel entre o sangue e a medula óssea foi de 47,2% na medula óssea relativamente ao presente no sangue ao dia 28 enquanto que aos meses 3 e 6 a distribuição era de 68,3% e 69%, respetivamente (Estudos B2202 e B2205J). Tisagenlecleucel também passou e manteve-se no líquido cefalorraquidiano em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B (Estudo B2101J) durante até 1 ano.

Em doentes adultos com LDGCB (Estudo C2201), tisagenlecleucel foi detetado durante até 3 anos no sangue periférico e até ao mês 9 na medula óssea nos doentes com resposta completa. A distribuição entre sangue e medula óssea foi de quase 70% na medula óssea relativamente à presente no sangue ao dia 28 e 50% ao mês 3 em ambos os doentes respondedores e não respondedores.

Em doentes adultos com LF (Estudo E2202), tisagenlecleucel foi detetado durante até 18 meses no sangue periférico e até ao mês 3 na medula óssea nos doentes com resposta completa. A distribuição entre sangue e medula óssea foi de quase 54% na medula óssea relativamente à presente no sangue ao mês 3 em ambos os doentes respondedores e não respondedores.

Eliminação

O perfil de eliminação de Kymriah inclui um declínio bi-exponencial no sangue periférico e na medula óssea.

Linearidade/não linearidade

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

Populações especiais

Idosos

Os gráficos de dispersão dos parâmetros cinéticos celulares *versus* a idade (22 a 76 anos em doentes com LDGCB e 29 a 73 anos em doentes com LF) não revelaram qualquer relação relevante entre os parâmetros cinéticos celulares (AUC_{0-28d} e C_{max}) e a idade.

Género

O género não foi identificado como sendo uma característica significativa que influencie a expansão de tisagenlecleucel em doentes com LLA de células B, doentes com LDGCB e doentes com LF. No estudo B2202, houve 43% de doentes do sexo feminino e 57% de doentes do sexo masculino, no Estudo C2201 38% de doentes do sexo feminino e 62% de doentes do sexo masculino e no estudo E2202 34% dos doentes do sexo feminino e 66% dos doentes do sexo masculino que receberam Kymriah. Adicionalmente, no estudo E2202, as médias geométricas dos parâmetros de exposição (C_{max} e AUC_{0-28d}) revelaram ser 111% e 106% mais altas, respetivamente, em doentes do sexo feminino comparativamente com os doentes do sexo masculino. Apesar de a interpretação da expansão relativamente ao género ser difícil devido à sobreposição dos intervalos e à elevada variabilidade entre indivíduos.

Raça/etnia

A evidência do impacto da raça/etnia na expansão de Kymriah, em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA, doentes com LDGCB e LF, é limitada. No Estudo B2202 os doentes eram 73,4% Caucasianos, 12,7% Asiáticos e 13,9% de outras raças. No Estudo C2201, os doentes eram 85% Caucasianos, 9% Asiáticos, 4% Negros ou Afro-americanos e 3 doentes (3%) de raça desconhecida. No estudo E2202, os doentes eram 75% Caucasianos, 13% Asiáticos, 1% Negros ou Afro-americanos e 10% de raça desconhecida.

Peso corporal

Em doentes com LLA, LDGCB e LF, transversalmente nos intervalos de peso (LLA; 14,4 a 137 kg; LDGCB 38,4 a 186,7 kg; LF: 44,3 a 127,7 kg), os gráficos de distribuição dos parâmetros cinéticos celulares qPCR *versus* peso revelaram não existir relação aparente entre os parâmetros cinéticos celulares e o peso.

Transplante prévio

O transplante prévio não teve impacto na expansão/persistência de Kymriah em doentes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B, doentes adultos com LDGCB ou doentes adultos com LF.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A avaliação de segurança não clínica de Kymriah abordou as questões de segurança sobre um potencial crescimento descontrolado de células T transduzidas *in vitro* e *in vivo* bem como toxicidade relacionada com a dose, biodistribuição e persistência. Não foram identificados tais riscos com base nestes estudos.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Os testes de genotoxicidade e estudos de carcinogenicidade em roedores não são apropriados para avaliar o risco de mutagénese de inserção para produtos terapêuticos de células geneticamente modificadas. Não estão disponíveis modelos animais adequados alternativos.

Os estudos *in vitro* de expansão com células T-CAR positivas (Kymriah) de dadores saudáveis e doentes mostraram não haver evidência de transformação e/ou imortalização das células T. Os estudos *in vivo* em ratinhos imunocomprometidos não mostraram sinais de crescimento anormal de células ou sinais de expansão clonal de células até 7 meses, o que representa o período de observação mais longo com significado para modelos de ratinhos imunocomprometidos. Foi realizada uma análise genómica ao local de inserção do vetor lentiviral dos produtos Kymriah de 14 dadores individuais (12 doentes e 2 voluntários saudáveis). Não houve evidência de integração preferencial próxima de genes considerados preocupantes ou de crescimento preferencial de células contendo locais de integração considerados preocupantes.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de segurança reprodutiva não clínicos dado que não existe um modelo animal adequado disponível.

Estudos em animais jovens

Não foram realizados estudos de toxicidade em jovens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glucose
Cloreto de sódio
Solução de albumina humana
Dextrano 40 para preparações injetáveis
Dimetilsulfóxido
Gluconato de sódio
Acetato de sódio
Cloreto de potássio
Cloreto de magnésio
N-acetiltryptofanato de sódio
Caprilato de sódio
Alumínio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

9 meses.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após descongelação. Após descongelação, o produto deve ser mantido à temperatura ambiente (20°C-25°C) e administrado por perfusão dentro de 30 minutos para manter a máxima viabilidade do produto, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Kymriah deve ser conservado e transportado a $\leq -120^{\circ}\text{C}$, p. ex. num contentor para conservação criogénica na fase de vapor de azoto líquido e deve permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis estão disponíveis para administração ao doente. O medicamento descongelado não deve voltar a ser congelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Saco de perfusão de acetato vinil etileno (AVE) com tubo de policloreto de vinilo (PVC) e uma conexão Luer Spike fechada por uma tampa de bloqueio Luer contendo 10–30 ml (sacos de 50 ml) ou 30–50 ml (sacos de 250 ml) de dispersão celular.

Cada saco de perfusão é colocado numa embalagem protetora.

Uma dose de tratamento individual é constituída por 1 ou mais sacos de perfusão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Kymriah deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Kymriah devem tomar as precauções adequadas (usar luvas e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Antes da administração, deve confirmar-se que a identidade do doente corresponde à informação única do doente nos sacos de perfusão de Kymriah e na documentação que os acompanha. O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na documentação específica do lote que acompanha o medicamento.

O tempo de descongelação de Kymriah e de perfusão devem ser coordenados. O horário do início da perfusão deve ser confirmado antecipadamente e o início da descongelação deve ser ajustado para que Kymriah esteja disponível para perfusão quando o recetor estiver pronto. Assim que Kymriah esteja descongelado e à temperatura ambiente ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$), deve ser administrado num prazo de 30 minutos para manter a máxima viabilidade do produto, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão.

Inspeção e descongelamento do(s) saco(s) de perfusão

Não descongelar o produto até estar pronto a ser usado.

O saco de perfusão deve ser colocado dentro de um segundo saco esterilizado durante a descongelação, para proteger os locais de entrada da contaminação e evitar derrame na eventualidade pouco provável de uma fuga no saco. Kymriah deve ser descongelado a 37°C utilizando um banho de água ou um método de descongelação a seco até não existir gelo visível no saco de perfusão. O saco deve ser removido imediatamente do dispositivo de descongelação e mantido à temperatura ambiente (20°C-25°C) até à perfusão. Se tiver sido recebido mais do que um saco de perfusão para a dose de tratamento (verificar no certificado de análise o número de sacos que constituem uma dose), o saco seguinte só deve ser descongelado após o conteúdo do saco anterior ter sido administrado.

Kymriah não deve ser manipulado. Por exemplo, Kymriah não deve ser lavado (centrifugado e ressuspenso em novo meio) antes da perfusão.

O(s) saco(s) de perfusão devem ser examinados para identificação de quaisquer brecha ou fendas antes de descongelar. Se o saco de perfusão parecer danificado ou a derramar, não deve ser administrado e deve ser eliminado de acordo com as diretrizes locais de manipulação de resíduos biológicos.

Administração

A perfusão intravenosa de Kymriah deve ser administrada por um profissional de saúde com experiência em doentes imunodeprimidos e preparado para gerir anafilaxia. No caso da síndrome de libertação de citocinas (SLC), deve estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab por doente e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de recuperação. O centro de tratamento deve ter acesso a doses adicionais de tocilizumab dentro de 8 horas. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma escassez incluída no catálogo de indisponibilidades da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no local medidas alternativas adequadas para tratamento da síndrome de libertação de citocinas.

A identidade do doente deve ser coincidente com a informação do doente constante no saco de perfusão. Kymriah destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em nenhuma circunstância, ser administrado a outros doentes.

Kymriah deve ser administrado como perfusão intravenosa utilizando um tubo para perfusão intravenosa isento de latex sem filtro de depleção de leucócitos, a aproximadamente 10 a 20 ml por minuto por fluxo de gravidade. Deve ser administrado o conteúdo total do(s) saco(s) para perfusão. Deve ser utilizada solução de cloreto de sódio estéril 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis para preparar o tubo antes de ser utilizado e para o lavar após a perfusão. Quando a totalidade do volume de Kymriah tiver sido administrada, o saco de perfusão deve ser lavado por injeção reversa com 10 a 30 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente.

Se o volume de Kymriah a ser administrado for ≤ 20 ml, a injeção intravenosa pode ser utilizada como um método de administração alternativo.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Kymriah devem ser descontaminados com desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento.

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Kymriah (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1297/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2018

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Estados Unidos

Novartis Pharma Stein AG Novartis
Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
Suíça

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- ### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Elementos chave

Disponibilidade de tocilizumab e qualificação do centro

O Titular da AIM deve assegurar que os hospitais e os seus centros associados que dispensem KYMRIA[®] são qualificados de acordo com o programa de controlo de distribuição acordado:

- assegurando o acesso imediato, no local, a uma dose de tocilizumab por doente antes da perfusão de KYMRIA[®]. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no período de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma escassez incluída no catálogo de indisponibilidades da Agência Europeia de Medicamentos, o Titular da AIM irá assegurar que estejam disponíveis no local medidas alternativas adequadas para tratamento da SLC em substituição de tocilizumab.
- assegurando que os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de um doente completaram o programa educacional.

Programa educacional

Antes do lançamento de KYMRIA[®] em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato dos materiais educacionais.

Programa educacional para o Profissional de Saúde

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que em cada Estado Membro onde KYMRIAHA seja comercializado, todos os Profissionais de Saúde que possam prescrever, dispensar e administrar KYMRIAHA recebem um guia para:

- facilitar a identificação de SLC e reações adversas neurológicas graves
- facilitar a gestão de SLC e reações adversas neurológicas graves
- assegurar monitorização adequada de SLC e reações adversas neurológicas graves
- facilitar o fornecimento de toda a informação relevante para os doentes
- assegurar que as reações adversas são adequadamente e apropriadamente notificadas
- assegurar que são fornecidas instruções detalhadas sobre o processo de descongelamento
- antes de tratar um doente, assegurar que está disponível no local tocilizumab para cada doente; no caso excepcional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma escassez incluída no catálogo de indisponibilidades da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no local medidas alternativas adequadas para tratamento da SLC.

Programa educacional para o doente

Para informar e explicar aos doentes:

- os riscos de SLC e de reações adversas neurológicas graves associadas ao tratamento de KYMRIAHA
- a necessidade de notificar os sintomas ao seu médico assistente imediatamente
- a necessidade de permanecer na proximidade do local onde recebeu KYMRIAHA durante pelo menos 4 semanas após a perfusão de KYMRIAHA
- a necessidade de se fazer sempre acompanhar do cartão de alerta para o doente

• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): De modo a caracterizar melhor a segurança – incluindo a segurança a longo prazo – de Kymriah, o requerente deve realizar e submeter um estudo baseado em dados de um registo de doentes com LLA e LDGCB.	Relatórios atualizados: Relatórios de segurança anuais e relatórios interinos de 5 anos em 5 anos Relatório final dos resultados dos estudos: dezembro de 2038
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a caracterizar melhor a eficácia a longo prazo e a segurança de Kymriah em LDGCB recidivante ou refratário, o requerente deve submeter o REC final incluindo 5 anos de seguimento do estudo C2201.	REC final: agosto de 2023
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a caracterizar melhor a eficácia a longo prazo e a segurança de Kymriah em LDGCB recidivante ou refratário, o requerente deve submeter os resultados finais de sobrevivência global do estudo CCTL019H2301 – aberto, de Fase III de Kymriah <i>versus</i> terapêutica padrão em doentes adultos com linfoma não-Hodgkin de células B recidivante ou refratário.	Março de 2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ células dispersão para perfusão
tisagenlecleucel (Células T-CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T humanas autólogas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica para um recetor antigénico quimérico anti-CD19 (CAR).
Contém $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ células T-CAR+ viáveis.

Este medicamento contém células de origem humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente: glucose, cloreto de sódio, solução de albumina humana, dextrano 40 para preparações injetáveis, dimetilsulfóxido, gluconato de sódio, acetato de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, N-acetiltryptofanato de sódio, caprilato de sódio, alumínio, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
10 ml – 50 ml por saco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Não utilizar filtro de depleção de leucócitos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a temperatura $\leq 120^{\circ}\text{C}$; não descongelar o produto até à utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Nome:
Data de nascimento:
ID Aférese/DIN:
Lot:
Saco x

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente ou cuidador

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ células dispersão para perfusão tisagenlecleucel (Células T-CAR+ viáveis)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar (ou a sua criança) este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão de alerta do doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão de alerta do doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.
- A informação constante do folheto informativo é dirigida a si ou à sua criança – mas no folheto apenas se utiliza “para si”.

O que contém este folheto

1. O que é Kymriah e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Kymriah
3. Como é administrado Kymriah
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kymriah
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kymriah e para que é utilizado

O que é Kymriah

Kymriah, também conhecido por tisagenlecleucel, é feito a partir de alguns dos seus glóbulos brancos chamados células T. As células T são importantes para o bom funcionamento do seu sistema imunitário (as defesas do organismo).

Como funciona Kymriah?

As células T são retiradas do seu sangue e é introduzido um novo gene nas células T para que elas possam atingir as células cancerígenas no seu corpo. Quando Kymriah for introduzido no seu sangue, as células T modificadas irão encontrar e eliminar as células cancerosas.

Para que é usado Kymriah

Kymriah é usado no tratamento de:

- **Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA de células B)** – uma forma de cancro que afeta alguns outros tipos de glóbulos brancos. Este medicamento pode ser utilizado em crianças e jovens adultos até 25 anos de idade, inclusivé, com este cancro que não respondeu a tratamentos anteriores, tenha voltado duas ou mais vezes ou tenha voltado após transplante de células estaminais.
- **Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)** – uma forma de cancro que afeta alguns tipos de glóbulos brancos, principalmente nos gânglios linfáticos. Este medicamento pode ser utilizado em adultos (18 anos de idade ou mais) com este cancro quando voltou ou não respondeu após dois ou mais tratamentos anteriores.
- **Linfoma folicular (LF)** – uma forma de cancro que afeta alguns tipos de glóbulos brancos, chamados linfócitos, principalmente nos gânglios linfáticos. O medicamento pode ser utilizado em adultos (18 anos de idade ou mais) com este cancro quando voltou ou não respondeu após dois ou mais tratamentos anteriores.

Se tem questões sobre como Kymriah funciona ou porque é que este medicamento lhe foi prescrito, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Kymriah

Não lhe pode ser administrado Kymriah:

- se tem alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico.
- se não pode receber um tratamento, chamado quimioterapia para linfodepleção, que reduz o número de glóbulos brancos no seu sangue.

Advertências e precauções

Kymriah é produzido com os seus próprios glóbulos brancos e só lhe pode ser administrado a si.

Irão pedir-lhe que seja incluído num registo durante pelo menos 15 anos de modo a melhor compreender os efeitos de Kymriah a longo prazo.

Antes de lhe ser administrado Kymriah deve informar o seu médico:

- Se fez um transplante de células estaminais nos últimos 4 meses. O seu médico irá verificar se tem sinais ou sintomas de doença do enxerto contra hospedeiro. Isto acontece quando células transplantadas atacam o seu organismo, provocando sintomas tais como erupção cutânea, náuseas, vômitos, diarreia e sangue nas fezes.
- Se tem algum problema de pulmões, coração ou tensão arterial (alta ou baixa).
- Se nota que os sintomas do cancro estão a piorar. Se tem leucemia, estes podem incluir febre, sensação de fraqueza, sangramento das gengivas, hematomas. Se tem linfoma, estes podem incluir febre sem explicação, sensação de fraqueza, suores noturnos, perda de peso repentina.
- Se tem uma infeção. A infeção será tratada antes da perfusão de Kymriah.
- Se teve hepatite B, hepatite C ou infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).
- Se está grávida, pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar (ver secções “Gravidez e amamentação” e “Contraceção em mulheres e homens” abaixo).
- Se recebeu uma vacina nas 6 semanas anteriores ou está previsto receber uma nos próximos meses.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Kymriah.

Testes e avaliações

Antes de lhe ser administrado Kymriah o seu médico irá:

- Avaliar os seus pulmões, coração e tensão arterial.
- Procurar sinais de infeção; qualquer infeção será tratada antes de lhe ser administrado Kymriah.
- Verificar se o seu linfoma ou leucemia está a piorar.
- Procurar sinais de doença do enxerto contra hospedeiro que pode ocorrer após um transplante.
- Verificar o ácido úrico no seu sangue e quantas células cancerígenas existem no seu sangue. Isto irá mostrar se existe probabilidade de desenvolver uma condição chamada síndrome de lise tumoral. Poderão ser-lhe dados medicamentos para ajudar a prevenir esta condição.
- Verificar se tem infeção por hepatite B, hepatite C ou VIH.

Após lhe ter sido administrado Kymriah

Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente se sentir algo dos seguintes:

- Febre, que pode ser um sintoma de infeção. O seu médico irá verificar regularmente as suas análises sanguíneas porque pode reduzir o número de células sanguíneas e outros componentes do sangue.
- Meça a sua temperatura duas vezes ao dia nas 3-4 semanas após o tratamento com Kymriah. Se a sua temperatura estiver elevada, consulte o seu médico imediatamente.
- Cansaço extremo, fraqueza ou falta de ar, que podem ser sintomas de uma falta de glóbulos vermelhos.
- Hemorragia ou hematomas mais fáceis, que podem ser sintomas de níveis baixos de células no sangue denominadas plaquetas.

Pode existir um efeito nos resultados de alguns tipos de testes de VIH – fale com o seu médico sobre isso.

O seu médico irá monitorizar regularmente as suas contagens sanguíneas após receber Kymriah dado que poderá sofrer uma redução no número de células sanguíneas ou outros componentes do sangue.

Não doe sangue, órgãos, tecidos, esperma, óvulos ou células.

Crianças e adolescentes

- A experiência com Kymriah em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos é limitada.
- Kymriah não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade no tratamento de LDGCB. Isto porque a experiência no tratamento de linfoma não Hodgkin é limitada neste grupo de idade.
- Kymriah não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade no tratamento de LF. Isto porque Kymriah não foi estudado neste grupo de idade.

Outros medicamentos e Kymriah

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição médica. Isto porque outros medicamentos podem afetar o modo como Kymriah atua.

Particularmente, não deve tomar algumas vacinas chamadas vacinas vivas:

- nas 6 semanas anteriores a lhe ser administrado o curto ciclo de quimioterapia (chamado quimioterapia de linfodepleção) para preparar o seu organismo para as células de Kymriah.
- durante o tratamento com Kymriah.
- após o tratamento enquanto o sistema imunitário está a recuperar.

Fale com o seu médico se precisar de alguma vacinação.

Antes de lhe ser administrado Kymriah informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos que enfraqueçam o seu sistema imunitário tais como corticosteroides, uma vez que estes medicamentos podem interferir com o efeito de Kymriah.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Isto porque os efeitos de Kymriah em mulheres grávidas ou a amamentar são desconhecidos, e podem causar danos ao feto ou ao seu recém nascido/bebé.

- Se ficar grávida ou pensa que pode estar grávida após tratamento com Kymriah, fale imediatamente com o seu médico.
- Irá fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento. Kymriah deve apenas ser administrado se o resultado mostrar que não está grávida.

Contraceção para mulheres e homens

Discuta a gravidez com o seu médico se lhe tiver sido administrado Kymriah

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir-se confusas, ter problemas tais como alteração ou diminuição da consciência, confusão e convulsões (ataques) após receberem Kymriah. Assim, não conduza, não utilize máquinas nem participe em atividades que precisam de atenção nas 8 semanas após a perfusão.

Kymriah contém sódio, dimetilsulfóxido (DMSO), dextrano 40 e potássio

Este medicamento contém 24,3 a 121,5 mg de sódio (principal componente de culinária/sal de cozinha) em cada dose. Isto é equivalente a 1 a 6% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém dextrano 40 e DMSO (substâncias utilizadas para preservar células congeladas), sendo que ambos podem por vezes provocar reações alérgicas. Deve ser observado cuidadosamente durante o período de perfusão.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

3. Como é administrado Kymriah

Kymriah vai-lhe ser sempre administrado por um médico num centro de tratamento qualificado.

Dar sangue para produzir Kymriah

Kymriah é produzido a partir dos seus glóbulos brancos.

- O seu médico irá recolher um pouco do seu sangue utilizando um cateter introduzido numa veia (um procedimento chamado leucaferese). Alguns dos seus glóbulos brancos são separados do sangue e o resto do sangue é devolvido à veia. Este procedimento pode demorar de 3 a 6 horas e pode ser necessário repeti-lo.
- Os seus glóbulos brancos são congelados e enviados para produzir Kymriah. Geralmente são necessárias 3 a 4 semanas para produzir Kymriah mas o tempo pode variar.
- Kymriah é um tratamento que é produzido especificamente para si.
- Antes de lhe ser administrado Kymriah, o seu médico poderá administrar-lhe um tipo de tratamento chamado quimioterapia de linfodepleção durante uns dias para preparar o seu organismo.

Tratamento do cancro enquanto Kymriah está a ser produzido

Durante o período em que Kymriah está a ser produzido, o seu linfoma ou leucemia pode agravar-se e o seu médico pode decidir utilizar um tratamento adicional (conhecido por “terapêutica ponte”) de modo a estabilizar o seu cancro impedindo o desenvolvimento de novas células cancerígenas. Este tratamento pode provocar efeitos indesejáveis e estes podem ser graves ou representar risco de vida. O seu médico irá informá-lo dos potenciais efeitos indesejáveis deste tratamento.

Outros medicamentos administrados imediatamente antes do tratamento com Kymriah

Durante os 30 a 60 minutos antes de lhe ser administrado Kymriah podem ser-lhe dados outros medicamentos. Isto é para ajudar a prevenir reações à perfusão e febre. Estes medicamentos podem incluir:

- Paracetamol
- Um antihistamínico tal como difenidramina.

Como é administrado Kymriah

- O seu médico irá verificar se as informações individuais do doente, constantes no saco de perfusão Kymriah, coincidem com as suas.
- O seu médico irá administrar-lhe Kymriah através de perfusão, o que significa que será administrado através de um tubo na veia gota a gota. Isto geralmente demora menos de 1 hora. Durante a perfusão o seu médico irá verificar se tem dificuldade em respirar ou tonturas (possíveis sintomas de uma reação alérgica).
- Kymriah é um tratamento de administração única.

Após a administração de Kymriah

- Planeie manter-se a até 2 horas de viagem do hospital onde foi tratado, durante pelo menos 4 semanas após a administração de Kymriah. O seu médico vai recomendar que regresse ao hospital diariamente durante pelo menos 10 dias e irá decidir se necessita de ficar hospitalizado durante 10 dias após a perfusão. Isto para que o seu médico possa monitorizar se o seu tratamento está a funcionar e ajudar se tiver algum efeito indesejável.

Se faltar a uma marcação

Se faltar a uma marcação, contacte o seu médico ou o hospital o mais rapidamente possível para marcar outra consulta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale com o seu médico imediatamente se sentir quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis após a perfusão de Kymriah. Geralmente acontecem nas primeiras 8 semanas após a perfusão, mas também podem surgir mais tarde:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- febre alta e arrepios. Estes podem ser sintomas de uma condição grave chamada síndrome de libertação de citocinas que pode representar risco de vida ou ser fatal. Outros sintomas da síndrome de libertação de citocinas são dificuldade em respirar, náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, fadiga, dor muscular, dor nas articulações, inchaço, tensão arterial baixa, batimento cardíaco rápido, dor de cabeça, insuficiência cardíaca, pulmonar ou renal e lesão hepática. Estes sintomas ocorrem normalmente dentro dos primeiros 14 dias após a perfusão.
- problemas tais como pensamentos ou estados de consciência alterados ou diminuídos, perda de contacto com a realidade, confusão, agitação, convulsões, dificuldade em falar e compreender o discurso, dificuldade em andar. Estes podem ser sintomas de uma condição chamada síndrome de neurotoxicidade associada a células imuno-efetoras (ICANS).
- sensação de calor, febre, arrepios ou calafrios dor de garganta ou úlceras na boca – podem ser sinais de uma infeção. Algumas infeções podem representar risco de vida ou ser fatais.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- degradação rápida das células do tumor provocando a libertação do seu conteúdo para a corrente sanguínea. Isto pode interferir com o funcionamento de vários órgãos, especialmente os rins, coração e sistema nervoso (síndrome de lise tumoral).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis estão enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, fale com o seu médico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Pele pálida, fraqueza, falta de ar devido a número baixo de glóbulos vermelhos ou hemoglobina baixa
- Sangramento ou hematomas excessivos ou prolongados devido a número baixo de plaquetas
- Febre acompanhada de níveis perigosamente baixos de glóbulos brancos
- Risco aumentado de infeção devido a um número anormalmente baixo de glóbulos brancos
- Infeções frequentes e persistentes devido a redução de anticorpos no seu sangue
- Fraqueza, ritmos cardíacos alterados, devido a nível anormalmente baixo de sais no sangue incluindo fósforo, potássio
- Níveis altos de enzimas hepáticas ou creatinina no sangue que revelam que o seu fígado ou rins não estão a funcionar normalmente
- Tensão arterial alta
- Dificuldade em respirar, respiração difícil, respiração rápida
- Tosse
- Dor abdominal, obstipação
- Dor nos ossos e nas costas
- Erupção cutânea
- Tornozelos inchados, membros e face

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Febre, mal-estar, fígado aumentado, coloração amarela da sua pele e dos seus olhos, níveis baixos de células sanguíneas devido a ativação imunológica grave
- Tonturas ou desmaio, rubor, erupção cutânea, comichão, febre, falta de ar ou vômitos, dor abdominal, diarreia devido a reação relacionada com a perfusão
- Erupção cutânea, náuseas, vômitos, diarreia incluindo fezes com sangue (possíveis sintomas de doença do enxerto contra hospedeiro que é quando as células transplantadas atacam as suas células)
- Dor nas articulações devido a um nível alto de ácido úrico
- Resultados anormais nas análises ao sangue (nível elevado de: fósforo, potássio, cálcio e sódio, dímero-d da fibrina, ferritina sérica; nível baixo de: uma proteína sanguínea chamada albumina, sódio, magnésio)
- Convulsão, ataques (convulsões)
- Espasmos musculares/cãibras devido a nível anormalmente baixo de sais no sangue incluindo cálcio
- Movimentos involuntários ou incontroláveis
- Movimentos involuntários do corpo, dificuldade em escrever, dificuldade em expressar pensamentos verbalmente, falta de atenção, sonolência
- Formiguelo ou dormência, dificuldade de movimentos devido a lesão dos nervos
- Diminuição da visão
- Sede, baixa quantidade de urina, urina escura, pele seca e avermelhada, irritabilidade (possíveis sintomas de níveis altos de açúcar no sangue)
- Perda de peso
- Dor nos nervos
- Ansiedade, irritabilidade
- Estado de confusão grave
- Dificuldade em dormir
- Falta de ar, dificuldade em respirar quando deitado, inchaço dos pés ou pernas (possíveis sintomas de insuficiência cardíaca), ritmo cardíaco acelerado ou irregular, paragem de ritmo cardíaco
- Inchaço e dor devido a coágulos sanguíneos
- Inchaço devido a derrame de fluídos dos vasos sanguíneos para os tecidos circundantes.
- Inchaço abdominal e desconforto (distensão abdominal) devido a uma acumulação de líquido no abdómen
- Boca seca, dor de garganta, sangramento da boca
- Coloração amarela da pele e dos olhos devido a elevados níveis de bilirrubina no sangue
- Comichão
- Suor excessivo, suores noturnos
- Doença tipo gripe
- Falência de múltiplos órgãos
- Líquido nos pulmões
- Nariz entupido
- Alteração na coagulação do sangue (coagulopatia, razão internacional normalizada aumentada, tempo de protrombina prolongado, fibrinogénio sanguíneo diminuído, tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado)

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- Resultados alterados de análises ao sangue (nível alto de magnésio)
- Fraqueza ou paralisia dos membros ou face, dificuldade em falar (possíveis sintomas de acidente vascular cerebral resultado de um reduzido aporte de sangue)
- Aquecimento ou vermelhidão rápida da pele
- Tosse com expectoração ou por vezes sangue, febre, falta de ar ou dificuldade em respirar
- Dificuldade em controlar movimentos

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Dificuldade em respirar ou tonturas (possíveis sintomas de uma reação alérgica)
- Fraqueza ou dormência nos braços ou nas pernas, agravamento ou perda de visão, pensamentos fixos ou irracionais que não são partilhados por outros, dor de cabeça, perda de memória ou alterações do pensamento, comportamento anormal

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kymriah

A informação que se segue destina-se apenas a médicos.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do saco de perfusão, após EXP.

Conservar e transportar a temperatura $\leq 120^{\circ}\text{C}$. Não descongele o produto até estar pronto para ser utilizado.

Não utilize este medicamento se verificar que o saco de perfusão está danificado ou a derramar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kymriah

- A substância ativa é tisagenlecleucel. Cada saco de perfusão de Kymriah contém dispersão celular tisagenlecleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico anti-CD19 (células T-CAR positivas viáveis). 1 ou mais sacos contêm um total de $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ células T-CAR+ viáveis.
- Os outros ingredientes são glucose, cloreto de sódio, solução de albumina humana, dextrano 40 para preparações injetáveis, dimetilsulfóxido, gluconato de sódio, acetato de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, N-acetiltryptofanato de sódio, caprilato de sódio, alumínio e água para preparações injetáveis. Ver secção 2, “Kymriah contém sódio, dimetilsulfóxido (DMSO), dextrano 40 e potássio”.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas.

Qual o aspeto de Kymriah e conteúdo da embalagem

Kymriah é uma dispersão celular para perfusão. É fornecido num saco para perfusão contendo uma dispersão de células límpida a turva, incolor a ligeiramente amarela. Cada saco contém 10 ml a 50 ml de dispersão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Kymriah deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Kymriah devem tomar as precauções adequadas (usar luvas e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Antes da administração, deve confirmar-se que a identidade do doente corresponde à informação única do doente nos sacos de perfusão de Kymriah e na documentação que os acompanha. O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na documentação específica do lote que acompanha o medicamento.

O tempo de descongelamento de Kymriah e de perfusão devem ser coordenados. O horário do início da perfusão deve ser confirmado antecipadamente e o início de descongelamento deve ser ajustado para que Kymriah esteja disponível para perfusão quando o recetor estiver pronto. Assim que Kymriah esteja descongelado e à temperatura ambiente (20°C-25°C), deve ser administrado num prazo de 30 minutos para manter a máxima viabilidade do produto, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão.

Inspeção e descongelamento do(s) saco(s) de perfusão

Não descongelar o produto até estar pronto a ser usado.

O saco de perfusão deve ser colocado dentro de um segundo saco esterilizado durante a descongelamento para proteger os locais de entrada da contaminação e evitar derrame na eventualidade pouco provável de uma fuga no saco. Kymriah deve ser descongelado a 37°C utilizando um banho de água ou um método de descongelamento a seco até não existir gelo visível no saco de perfusão. O saco deve ser removido imediatamente do dispositivo de descongelamento e mantido à temperatura ambiente (20°C-25°C) até à administração. Se tiver sido recebido mais do que um saco de perfusão para a dose de tratamento (verificar no certificado de lote o número de sacos que constituem uma dose), o saco seguinte deve apenas ser descongelado após o conteúdo do saco anterior ter sido administrado.

O Kymriah não deve ser manipulado. Por exemplo, Kymriah não deve ser lavado (centrifugado e ressuspenso em novo meio) antes da perfusão.

O(s) saco(s) de perfusão devem ser examinados para identificação de quaisquer brecha ou fendas. Se o saco de perfusão parecer ter sido danificado ou estiver a derramar, não deve ser administrado e deve ser eliminado de acordo com as diretrizes locais de manipulação de resíduos biológicos.

Administração

A perfusão intravenosa de Kymriah deve ser administrada por um profissional de saúde com experiência em doentes imunodeprimidos e preparado para gerir anafilaxia. No caso da síndrome de libertação de citocinas (SLC), deve estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab por doente e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de recuperação. O centro de tratamento deve ter acesso a doses adicionais de tocilizumab dentro de 8 horas. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma escassez incluída no catálogo de indisponibilidades da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no local medidas alternativas adequadas para tratamento da síndrome de libertação de citocinas.

A identidade do doente deve ser coincidente com a informação do doente constante no saco de perfusão. Kymriah destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em nenhuma circunstância, ser administrado a outros doentes.

Kymriah deve ser administrado como perfusão intravenosa utilizando um tubo para perfusão intravenosa isento de latex sem filtro de depleção de leucócitos, a aproximadamente 10 a 20 ml por minuto por fluxo de gravidade. Deve ser administrado o conteúdo total do saco para perfusão. Deve ser utilizada solução de cloreto de sódio estéril 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis para preparar o tubo antes de ser utilizado e para o lavar após a perfusão. Quando a totalidade do volume de Kymriah tiver sido administrada, o saco de perfusão deve ser lavado por injeção reversa com 10 a 30 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente.

Se o volume de Kymriah a ser administrado for ≤ 20 ml, a injeção intravenosa pode ser utilizada como um método de administração alternativo.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que potencialmente tenham estado em contacto com Kymriah devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter para eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contato com Kymriah (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.