

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

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) é um medicamento à base de células T autólogas transduzidas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral incompetente para replicação que expressa um recetor antigénico quimérico (CAR) antiantigénio de maturação das células B (BCMA), composto por dois anticorpos de domínio único ligados ao domínio co-estimulador 4-1BB e ao domínio sinalizador CD3-zeta.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão específico do doente de CARVYKTI contém ciltacabtagene autoleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico anti-BCMA (células T-CAR positivas viáveis) (ver secção 4.2). O medicamento está acondicionado num saco de perfusão contendo uma dispersão celular para perfusão de $3,2 \times 10^6$ a 1×10^8 células T-CAR positivas viáveis suspensas numa solução criopreservante.

Cada saco de perfusão contém 30 ml ou 70 ml de dispersão para perfusão.

A composição celular e o número final de células dependem do peso corporal do doente e variam entre os lotes individuais de cada doente. Além de células T, podem estar presentes células Natural Killer (NK).

A informação quantitativa do medicamento, incluindo a concentração total de células viáveis, volume de dispersão e número total de células CAR+ por saco e a dose fornecida, é apresentada na ficha informativa do lote incluída na cassette criogénica utilizada para o transporte de CARVYKTI.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada dose de CARVYKTI contém 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml e canamicina residual (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão

Dispersão incolor a branca, incluindo tonalidades de branco, amarelo e cor-de-rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CARVYKTI é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, incluindo um agente imunomodulador

e um inibidor do proteassoma, que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica e que são refratários à lenalidomida.

4.2 Posologia e modo de administração

CARVYKTI tem de 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 doenças hematológicas malignas e formação para a administração e gestão de doentes tratados com CARVYKTI.

Antes da administração da perfusão, o centro de tratamento qualificado deve ter, pelo menos, 1 dose de tocilizumab disponível para utilização em caso de síndrome de libertação de citocinas (SLC), com acesso a uma dose adicional no prazo de 8 horas após cada dose anterior (ver secção 4.4). No caso excepcional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma rutura listada no catálogo de ruturas da Agência Europeia de Medicamentos, têm de estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas ao tocilizumab adequadas para tratar a SLC.

Tem de estar disponível equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de recuperação.

Posologia

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

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

A dose alvo é de $0,75 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis/kg de peso corporal (não excedendo 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis).

Doentes com 100 kg e menos: $0,5 - 1 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg de peso corporal.

Doentes com mais de 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ células T CAR-positivas viáveis (não baseado no peso).

Para informações adicionais sobre a dose, consulte a ficha informativa do lote (LIS) que acompanha o medicamento.

Terapêutica de ponte

A terapêutica de ponte deve ser considerada de acordo com a escolha do médico prescriptor antes da perfusão com CARVYKTI para reduzir a carga tumoral ou estabilizar a doença (ver secção 4.4).

Pré-tratamento (regime de linfodepleção)

O regime de linfodepleção tem de ser adiado se um doente tiver reações adversas graves devido a terapêuticas de ponte anteriores (incluindo infeção ativa clinicamente significativa, toxicidade cardíaca e toxicidade pulmonar) (ver secção 5.1).

A disponibilidade de CARVYKTI deve ser confirmada antes de iniciar o regime de linfodepleção.

Deve ser administrado um regime de linfodepleção de ciclofosfamida 300 mg/m^2 por via intravenosa e fludarabina 30 mg/m^2 por via intravenosa diariamente, durante 3 dias. A perfusão de CARVYKTI deve ser administrada 5 a 7 dias após o início do regime de linfodepleção. Se a resolução das toxicidades devido ao regime de linfodepleção até ao Grau 1 ou inferior demorar mais de 14 dias, resultando assim em atrasos na dose de CARVYKTI, o regime de linfodepleção deve ser administrado novamente passado um mínimo de 21 dias após a primeira dose do primeiro regime de linfodepleção. Para modificações da dose de ciclofosfamida e fludarabina, ver os Resumos das Características dos Medicamentos correspondentes de ciclofosfamida e fludarabina.

Pré-medicação

Os seguintes medicamentos pré-perfusão devem ser administrados a todos os doentes 30 a 60 minutos antes da perfusão de CARVYKTI:

- Antipirético (paracetamol 650 a 1000 mg por via oral ou intravenosa).
- Anti-histamínicos (difenidramina 25 a 50 mg ou equivalente por via oral ou intravenosa).

A utilização profilática de corticosteroides sistémicos deve ser evitada uma vez que pode interferir com a atividade de CARVYKTI.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade ≥ 65 anos.

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

Atualmente, não existe experiência no fabrico de CARVYKTI para doentes com testes positivos para VIH, VHB ativo ou VHC ativo. O rastreio de VHB, VHC e VIH e de outros agentes infecciosos tem de ser efetuado antes da colheita das células para fabrico.

População pediátrica

A segurança e eficácia de CARVYKTI em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

CARVYKTI destina-se apenas a utilização por via intravenosa.

NÃO utilize um filtro de depleção leucocitária.

Preparação de CARVYKTI para perfusão

Antes da perfusão e durante o período de recuperação, tem de ser assegurada a disponibilidade de tocilizumab, ou alternativas adequadas, no caso excecional do tocilizumab não estar disponível devido a uma rutura listada no catálogo de rutura da Agência Europeia de Medicamentos e de equipamento de emergência.

Antes da perfusão, deve confirmar-se se a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente que consta na cassete criogénica, no saco de perfusão de CARVYKTI e na ficha informativa do lote (ver secção 4.4).

O medicamento não deve ser descongelado até estar pronto para ser utilizado. O tempo de descongelação de CARVYKTI e a perfusão devem ser coordenados; a hora da perfusão deve ser confirmada antecipadamente e a hora de início da descongelação tem de ser ajustada para que CARVYKTI esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto. O medicamento deve ser administrado imediatamente após a descongelação e a perfusão deve ser concluída no prazo de 2,5 horas após a descongelação.

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

4.3 Contraindicações

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

Devem ser tidas em consideração as contraindicações da quimioterapia de linfodepleção e da terapêutica de suporte.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de 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.

Gerais

Utilização autóloga

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

Avaliação clínica antes da perfusão de CARVYKTI

A perfusão de CARVYKTI deve ser adiada se um doente apresentar alguma das seguintes condições:

- infeção ativa clinicamente significativa ou doenças inflamatórias,
- toxicidades não hematológicas de Grau ≥ 3 do regime de linfodepleção com ciclofosfamida e fludarabina, exceto náuseas, vômitos, diarreia ou obstipação de Grau 3. A perfusão de CARVYKTI deve ser adiada até à resolução destes acontecimentos até ao Grau ≤ 1 ,
- doença do enxerto contra o hospedeiro ativa.

É provável que os doentes com historial de doença do sistema nervoso central (SNC) significativa ativa ou anterior ou função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca inadequada sejam mais vulneráveis às consequências das reações adversas descritas abaixo e requeiram atenção especial. Não existe experiência da utilização de CARVYKTI em doentes com envolvimento do SNC do mieloma ou de outras doenças do SNC preexistentes clinicamente relevantes.

A eficácia/segurança do CARVYKTI em doentes anteriormente expostos a outros tratamentos anti-BCMA é desconhecida.

A evidência disponível sobre a eficácia/segurança de CARVYKTI em doentes que voltaram a ser tratados é limitada.

Doença com progressão rápida

Ao considerar os doentes para o tratamento com CARVYKTI, os médicos devem avaliar o impacto de uma doença em rápida progressão na capacidade dos doentes para receberem a perfusão com CAR-T. Alguns doentes podem não beneficiar do tratamento com CARVYKTI, devido ao potencial aumento do risco de morte precoce se a doença progredir rapidamente durante a terapêutica de ponte.

Monitorização após a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante 14 dias após a perfusão de CARVYKTI numa instalação clínica qualificada e, em seguida, periodicamente durante 2 semanas adicionais após a perfusão de CARVYKTI, quanto a sinais e sintomas de SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser instruídos a permanecer nas proximidades de uma instalação clínica qualificada durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

Síndrome de libertação de citocinas

A síndrome de libertação de citocinas, incluindo reações fatais ou potencialmente fatais, pode ocorrer após a perfusão de CARVYKTI.

Quase todos os doentes apresentaram SLC após a perfusão de CARVYKTI, sendo a maioria de Grau 1 ou Grau 2 (ver secção 4.8). A mediana do tempo desde a perfusão de CARVYKTI (Dia 1) até ao aparecimento da SLC foi de 7 dias (intervalo: 1 a 23 dias). Aproximadamente 83% dos doentes apresentaram aparecimento de SLC após o Dia 3 da perfusão de CARVYKTI.

Em quase todos os casos, a SLC durou de 1 a 18 dias (mediana da duração, 4 dias). Oitenta e nove por cento dos doentes apresentaram uma duração da SLC ≤ 7 dias.

Os sintomas e sinais clínicos da SLC podem incluir, entre outros, febre (com ou sem calafrios), arrepios, hipotensão, hipoxia e enzimas hepáticas elevadas. As complicações potencialmente fatais da SLC podem incluir disfunção cardíaca, toxicidade neurológica e linfocitose hemofagocítica (LHH). Os doentes que desenvolveram LHH podem ter um risco acrescido de hemorragia grave. Os doentes devem ser acompanhados de perto quanto a sinais ou sintomas destes acontecimentos, incluindo febre. Os fatores de risco de SLC grave incluem carga tumoral pré-perfusão elevada, infeção ativa e aparecimento precoce de febre ou febre persistente após 24 horas do tratamento sintomático.

A perfusão de CARVYKTI deve ser adiada se o doente tiver reações adversas graves não resolvidas de terapêuticas de linfodepleção ou de ponte anteriores (incluindo toxicidade cardíaca e toxicidade pulmonar), progressão rápida da doença e infeção ativa clinicamente significativa (ver secção 4.2). Deve ser prestado tratamento profilático e terapêutico adequado para infeções e deve ser assegurada a resolução completa de quaisquer infeções ativas antes da perfusão de CARVYKTI. As infeções podem também ocorrer concomitantemente com a SLC e podem aumentar o risco de um acontecimento fatal.

Antes da perfusão, deve ser assegurada a disponibilidade de, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização em caso de SLC. O centro de tratamento qualificado tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma rutura listada no catálogo de rutura da Agência Europeia de Medicamentos, o centro de tratamento tem de ter acesso a medidas alternativas ao tocilizumab para tratar a SLC. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC diariamente durante 14 dias após a perfusão de CARVYKTI numa instalação clínica qualificada e, em seguida, periodicamente durante duas semanas adicionais após a perfusão de CARVYKTI.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato caso surjam sinais ou sintomas de SLC em qualquer momento. Ao primeiro sinal de SLC, o doente deve ser imediatamente avaliado para hospitalização e deve ser implementado tratamento com cuidados de suporte, tocilizumab ou tocilizumab e corticosteroides, conforme indicado na Tabela 1 abaixo.

Deve ser considerada a avaliação de LHH em doentes com SLC grave ou sem resposta. Em doentes com carga tumoral pré-perfusão elevada, aparecimento precoce de febre ou febre persistente após 24 horas, deve ser considerada a administração precoce de tocilizumab. A utilização de fatores de crescimento mielóide, especialmente o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF), deve ser evitada durante a SLC. Considerar a redução da carga da doença na linha basal com terapêutica de ponte antes da perfusão com CARVYKTI em doentes com carga tumoral elevada (ver secção 4.2).

Gestão da síndrome de libertação de citocinas associada a CARVYKTI

Se houver suspeita de SLC, a gestão deve ser efetuada de acordo com as recomendações da Tabela 1. Os cuidados de suporte para SLC (incluindo, entre outros, agentes antipiréticos, suporte com fluidos IV, vasopressores, oxigénio suplementar, etc.) devem ser administrados conforme apropriado. Devem ser considerados testes laboratoriais para monitorizar coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, bem como função pulmonar, cardíaca, renal e hepática. Podem ser considerados outros anticorpos monoclonais dirigidos a citocinas (por exemplo, anti-IL1 e/ou anti-TNF α), ou terapêutica direcionada para a redução e eliminação de células T-CAR, para doentes que desenvolvam SLC de grau elevado e LHH que se mantenha grave ou potencialmente fatal após a administração anterior de tocilizumab e corticosteroides.

Se se suspeitar de toxicidade neurológica concomitante durante a SLC, administrar:

- Corticosteroides de acordo com a intervenção mais agressiva baseada nos graus de SLC e de toxicidade neurológica indicados nas Tabelas 1 e 2,
- Tocilizumab de acordo com o grau de SLC indicado na Tabela 1,
- Medicamentos anticonvulsivantes de acordo com a toxicidade neurológica indicada na Tabela 2.

Tabela 1: Guia de classificação e gestão de SLC

Grau de SLC^a	Tocilizumab^b	Corticosteroides^f
Grau 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Pode ser considerada a administração de tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa (IV) ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg).	N/A

Grau 2 Os sintomas necessitam e respondem a uma intervenção moderada. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ com: Hipotensão que não necessita de vasopressores, e/ou, Hipoxia que necessita de oxigénio por meio de cânula^e ou baixo fluxo, ou, Toxicidade dos órgãos de Grau 2.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos até 1 litro ou aumento do oxigénio suplementar.	Considerar a administração de metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa (IV), duas vezes por dia ou dexametasona (p. ex., 10 mg IV a cada 6 horas).
Grau 3 Os sintomas necessitam e respondem a uma intervenção agressiva. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ com: Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, e/ou, Hipoxia com necessidade de oxigénio com cânula nasal de alto fluxo^e, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara Venturi, ou, Toxicidade dos órgãos de Grau 3 ou transaminite de Grau 4.	De acordo com o Grau 2 Se não existirem melhorias ao fim de 24 horas nem ocorrer uma progressão rápida, repetir o tocilizumab e aumentar a dose de dexametasona (20 mg IV a cada 6 a 12 horas). Se não existirem melhorias ao fim de 24 horas ou ocorrer uma progressão rápida contínua, trocar para metilprednisolona 2 mg/kg IV a cada 12 horas. Após 2 doses de tocilizumab, considerar agentes anticitocina em alternativa.^d Não exceder 3 doses de tocilizumab em 24 horas ou 4 doses no total.	Administrar metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa, duas vezes por dia, ou dexametasona (p. ex., 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas).
Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Necessidade de suporte de ventilador, hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD). Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ com: Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina), e/ou,	De acordo com o Grau 2 Após 2 doses de tocilizumab, considerar agentes anticitocina em alternativa.^d Não exceder 3 doses de tocilizumab em 24 horas ou 4 doses no total. Se não existirem melhorias ao fim de 24 horas, considerar metilprednisolona (1-2 g IV, repetir a cada 24 horas, se necessário; reduzir gradualmente como clinicamente indicado) ou outros imunossuppressores (p. ex., outras terapêuticas anti-células T).	Administrar dexametasona 20 mg IV a cada 6 horas.

Hipoxia com necessidade de pressão positiva (p. ex., CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica), ou, Toxicidade dos órgãos de Grau 4 (excluindo transaminite).	
---	--

- ^a Com base no sistema de classificação ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), modificado para incluir a toxicidade dos órgãos.
- ^b Consultar a informação de prescrição de tocilizumab para mais detalhes. Considerar medidas alternativas (ver Secções 4.2. e 4.4).
- ^c Atribuída a SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipoxia, uma vez que pode estar mascarada por intervenções tais como com antipiréticos ou terapêutica com anticitocinas (p. ex., tocilizumab ou esteroides). A ausência de febre não tem impacto na decisão de gestão da SLC. Neste caso, a gestão da SLC é baseada na hipotensão e/ou hipoxia e pelos sintomas mais graves não atribuíveis a qualquer outra causa.
- ^d Para SLC sem resposta, podem ser considerados anticorpos monoclonais dirigidos a citocinas (por exemplo, anti-IL1 tal como anakinra) com base na prática da instituição.
- ^e A cânula nasal de baixo fluxo é ≤ 6 l/min; a cânula nasal de alto fluxo é > 6 l/min.
- ^f Continuar a utilização de corticosteroides até o acontecimento passar a Grau 1 ou menos; reduzir gradualmente os esteroides se a exposição total a corticosteroides for superior a 3 dias.

Toxicidades neurológicas

As toxicidades neurológicas ocorrem frequentemente após o tratamento com CARVYKTI e podem ser fatais ou potencialmente fatais (ver secção 4.8). As toxicidades neurológicas incluíram a ICANS, a toxicidade do movimento e neurocognitiva (TMN) com sinais e sintomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, neuropatias periféricas e paralisias do nervo craniano. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas destas toxicidades neurológicas e sobre a natureza retardada do aparecimento de algumas destas toxicidades. Devem ser transmitidas instruções aos doentes para que procurem imediatamente assistência médica para uma melhor avaliação e gestão, caso ocorram, em qualquer momento, sinais ou sintomas de qualquer uma destas toxicidades neurológicas.

Síndrome da neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

Os doentes que estão a receber CARVYKTI podem apresentar ICANS fatal ou potencialmente fatal após o tratamento com CARVYKTI, incluindo antes do aparecimento da SLC, concomitante com SLC, após a resolução da SLC ou na ausência de SLC. Os sintomas incluíram afasia, fala lenta, disgrafia, encefalopatia, diminuição do nível de consciência e estado confusional.

Deve ser considerada a redução da carga da doença na linha basal com terapêutica de ponte antes da perfusão com CARVYKTI em doentes com carga tumoral elevada, o que pode mitigar o risco de desenvolver toxicidade neurológica (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICANS durante quatro semanas após a perfusão. Ao primeiro sinal de ICANS, o doente deve ser imediatamente avaliado para hospitalização e deve ser implementado tratamento com cuidados de suporte, conforme indicado na Tabela 2 abaixo. A deteção precoce e o tratamento agressivo da SLC ou da ICANS podem ser importantes para prevenir a ocorrência ou o agravamento da toxicidade neurológica. Deve manter-se a monitorização dos doentes quanto a sinais e sintomas de toxicidades neurológicas após a recuperação da SLC e/ou ICANS.

Gestão da toxicidade neurológica associada a CARVYKTI

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, deve ser considerada a avaliação neurológica. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Devem ser prestados cuidados intensivos e terapêutica de suporte para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais.

Se se suspeitar de SLC concomitante durante o acontecimento de toxicidade neurológica, administrar:

- Corticosteroides de acordo com a intervenção mais agressiva baseada nos graus de SLC e de toxicidade neurológica indicados nas Tabelas 1 e 2,
- Tocilizumab de acordo com o grau de SLC indicado na Tabela 1,
- Medicamentos anticonvulsivantes de acordo com a toxicidade neurológica indicada na Tabela 2.

Tabela 2: Orientações para a gestão da ICANS

Grau da ICANS^a	Corticosteroides
Grau 1 Pontuação ICE 7-9 ^b ou diminuição do nível de consciência: desperta espontaneamente.	Considerar dexametasona ^c 10 mg por via intravenosa a cada 6 a 12 horas durante 2 a 3 dias. Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.
Grau 2 Pontuação ICE 3-6 ^b ou diminuição do nível de consciência: desperta ao som da voz	Administrar dexametasona ^c 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas durante 2-3 dias, ou mais, em caso de persistência dos sintomas. Considerar a redução gradual de esteroides se a exposição total a corticosteroides for superior a 3 dias. Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.
Grau 3 Pontuação ICE 0-2 ^b (Se a pontuação ICE for 0, mas for possível despertar o doente (p. ex., desperto com afasia global) e capaz de realizar uma avaliação) ou diminuição do nível de consciência: desperta apenas com estímulo tátil, ou convulsões, seja: • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente ou • crises não convulsivas no EEG que se resolvam com intervenção, ou pressão intracraniana elevada (PIC): edema focal/local na imagiologia neurológica ^d .	Administrar dexametasona ^c 10 mg-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Se não existirem melhorias após 48 horas ou se a toxicidade neurológica piorar, aumentar a dose de dexametasona ^c para, pelo menos, 20 mg por via intravenosa a cada 6 horas; reduzir gradualmente ao fim de 7 dias, OU aumentar para a dose de metilprednisolona (1 g/dia, repetir a cada 24 horas se necessário; reduzir gradualmente tal como indicado clinicamente). Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.

Grau 4 Pontuação ICE 0^b (não é possível despertar o doente e incapacidade para realizar uma avaliação ICE) ou diminuição do nível de consciência, seja: • não é possível despertar o doente ou necessita de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar ou • letargia ou coma, ou convulsões, seja: • convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 min), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha basal entre as mesmas, ou resultados motores^c: • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, ou PIC elevada/edema cerebral, com sinais/sintomas, tais como: • edema cerebral difuso na imagiologia neurológica, ou • postura descerebrada ou descorticada, ou • paralisia do nervo craniano VI, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing	Administrar dexametasona^c 10 mg-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Se não existirem melhorias após 24 horas ou se a toxicidade neurológica piorar, aumentar para uma dose mais alta de metilprednisolona (1-2 g/dia, repetindo a cada 24 horas se necessário; reduzir gradualmente conforme indicado clinicamente). Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Se se suspeitar de PIC elevada/edema cerebral, considerar hiperventilação e terapia hiperosmolar. Administrar doses elevadas de metilprednisolona (1-2 g/dia, repetir a cada 24 horas, se necessário; reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado), e considerar consulta de neurologia e/ou neurocirurgia.
---	---

EEG = Eletroencefalograma; ICE = Encefalopatia associada a células efetoras imunes (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Nota: O grau e gestão da ICANS são determinados de acordo com o acontecimento mais grave (pontuação ICE, nível de consciência, convulsão, resultados motores, aumento da PIC/edema cerebral), não atribuíveis a qualquer outra causa.

^a Critérios ASTCT 2019 para classificação da Toxicidade Neurológica (Lee et.al, 2019).

^b Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação da encefalopatia associada a células efetoras imunes (ICE), avaliar como na Tabela 3, em baixo.

^c Todas as referências à administração de dexametasona são dexametasona ou equivalente.

^d A hemorragia intracraniana com ou sem edema associado não é considerada uma característica de neurotoxicidade e está excluída da classificação de ICANS. Pode ser classificada de acordo com CTCAE v5.0.

^e Os tremores e mioclonia associados às terapêuticas de células efetoras imunes, podem ser classificados de acordo com CTCAE v5.0, mas não influenciam a classificação ICANS.

Tabela 3: Avaliação Encefalopatia associada a células efetoras imunes (ICE)

Ferramenta Encefalopatia associada a células efetoras imunes (ICE)^a	
	Pontos
Orientação: Orientação quanto ao ano, mês, cidade, hospital	4
Nomes: Nomear 3 objetos (p. ex., apontar para um relógio, uma caneta, um botão)	3
Seguir instruções: (p. ex., “Mostre-me 2 dedos” ou “Feche os olhos e deite a língua de fora”)	1
Escrita: Capacidade de escrita de uma frase padrão	1

Atenção: Contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez	1
--	---

^a Pontuação da ferramenta ICE:

- Pontuação de 10: nenhum problema
- Pontuação de 7 a 9: ICANS de Grau 1
- Pontuação de 3 a 6: ICANS de Grau 2
- Pontuação de 0 a 2: ICANS de Grau 3
- Pontuação de 0: não é possível despertar o doente nem realizar a avaliação ICE: ICANS de Grau 4

Toxicidade do movimento e neurocognitiva com sinais e sintomas de parkinsonismo

Foi notificada toxicidade neurológica do movimento e toxicidade neurocognitiva com sinais e sintomas de parkinsonismo em ensaios de CARVYKTI. Foi observado um conjunto de sintomas com aparecimento variável que abrange mais do que um domínio de sintomas, incluindo sintomas de movimento (p. ex., micrografia, tremores, bradicinesia, rigidez, postura inclinada, marcha arrastada), cognitivos (p. ex., perda de memória, distúrbios de atenção, confusão) e alteração da personalidade (p. ex., redução da expressão facial, embotamento afetivo, fâcies em máscara, apatia), muitas vezes com aparecimento subtil (p. ex., micrografia, embotamento afetivo) que, em alguns doentes, progrediram para incapacidade de trabalhar ou de cuidarem de si próprios. A maioria destes doentes apresentaram uma combinação de dois ou mais fatores, tais como carga tumoral elevada na linha basal (células plasmáticas na medula óssea $\geq 80\%$ ou pico M no soro ≥ 5 g/dl ou cadeia leve livre no soro ≥ 5000 mg/l), SLC anterior de Grau 2 ou superior, ICANS anterior e alta expansão e persistência das células T-CAR. O tratamento com levodopa/carbidopa (n = 4) não foi eficaz na melhoria da sintomatologia destes doentes.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de parkinsonismo, cujo aparecimento pode ser atrasado e que podem ser geridos com medidas de cuidados de suporte.

Síndrome de Guillain-Barré

Foi notificada síndrome de Guillain-Barré (SGB) após o tratamento com CARVYKTI. Os sintomas notificados incluem os sintomas consistentes com a variante Miller-Fisher da SGB, fraqueza motora, distúrbios da fala e polirradiculoneurite (ver a Secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para a SGB. Os doentes que apresentam neuropatia periférica devem ser avaliados para a SGB. Deve ser considerado o tratamento com imunoglobulina intravenosa (IgIV) com progressão para plasmaferese, dependendo da gravidade da toxicidade.

Neuropatia periférica

Foi notificada a ocorrência de neuropatia periférica, incluindo sensorial, motora ou sensório-motora nos ensaios do CARVYKTI.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de neuropatias periféricas. Deve ser considerada a gestão com corticosteroides sistémicos de curta duração, dependendo da gravidade e da progressão dos sinais e sintomas.

Paralisias do nervo craniano

Foi observada ocorrência de paralisia do 7.º, 3.º, 5.º e 6.º nervo craniano, algumas das quais foram bilaterais, agravamento da paralisia do nervo craniano após melhoria e ocorrência de neuropatia periférica em doentes com paralisia do nervo craniano em ensaios do CARVYKTI.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de paralisias dos nervos cranianos. Deve ser considerada a gestão com corticosteroides sistémicos de curta duração, dependendo da gravidade e da progressão dos sinais e sintomas.

Citopenias prolongadas e recorrentes

Os doentes podem apresentar citopenias durante várias semanas após a quimioterapia de linfodepleção e a perfusão de CARVYKTI e devem ser geridas de acordo com as diretrizes locais. Nos ensaios de CARVYKTI, quase todos os doentes tiveram uma ou mais reações adversas citopénicas de Grau 3 ou

4. A maioria dos doentes teve uma mediana do tempo desde a perfusão até ao primeiro aparecimento de citopenia de Grau 3 ou 4 inferior a duas semanas, tendo a maioria dos doentes recuperado para Grau 2 ou inferior até ao Dia 30 (ver secção 4.8).

Os hemogramas devem ser monitorizados antes e após a perfusão de CARVYKTI. Para a trombocitopenia, devem ser considerados cuidados de suporte com transfusões. A neutropenia prolongada foi associada a um maior risco de infeção. Os fatores de crescimento mieloide, especialmente GM-CSF, têm o potencial de agravar os sintomas de SLC e não são recomendados durante as primeiras 3 semanas após CARVYKTI ou até que a SLC esteja resolvida.

Infeções graves e neutropenia febril

Ocorreram infeções graves, incluindo infeções potencialmente fatais ou fatais, em doentes após a perfusão de CARVYKTI (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes e durante o tratamento com CARVYKTI e tratados adequadamente. Os medicamentos antimicrobianos profiláticos devem ser administrados de acordo com as diretrizes locais. Sabe-se que as infeções complicam o curso e a gestão da SLC concomitante. Os doentes com infeção ativa clinicamente significativa não devem iniciar o tratamento com CARVYKTI até que a infeção esteja controlada.

Em caso de neutropenia febril, a infeção deve ser avaliada e gerida de forma adequada com antibióticos de largo espectro, fluidos e outros cuidados de suporte, conforme indicação médica.

Os doentes tratados com CARVYKTI podem correr um maior risco de infeções graves/fatais por COVID-19. Os doentes devem ser aconselhados sobre a importância das medidas de prevenção.

Reativação viral

A reativação do VHB, que resulta, em alguns casos, em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, pode ocorrer em doentes tratados com medicamentos direcionados contra células B.

Atualmente, não existe experiência no fabrico de CARVYKTI para doentes com testes positivos para VIH, VHB ativo ou VHC ativo. O rastreio de VHB, VHC e VIH e de outros agentes infecciosos tem de ser efetuado antes da colheita das células para fabrico (ver secção 4.2).

Foi notificada reativação do vírus de John Cunningham (JC), levando a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com CARVYKTI que receberam também tratamento anterior com outros medicamentos imunossupressores. Foram notificados casos com desfecho fatal.

Hipogamaglobulinemia

A hipogamaglobulinemia pode ocorrer em doentes que recebem CARVYKTI.

Os níveis de imunoglobulinas devem ser monitorizados após o tratamento com CARVYKTI; deve ser administrada IgIV para IgG < 400 mg/dl. Deve ser feita a gestão de acordo com as orientações padrão, incluindo profilaxia com antibióticos ou antivirais, e monitorização de infeções.

Enterocolite imunomediada

Os doentes podem desenvolver enterocolite imunomediada, que pode surgir vários meses após a perfusão de Carvykti. Alguns casos podem ser refratários ao tratamento com corticosteroides, podendo ser pertinente considerar outras opções terapêuticas. Ocorreram eventos de perfuração gastrointestinal, incluindo desfechos fatais.

Neoplasias malignas secundárias, incluindo com origem mieloide e em células T

Os doentes tratados com CARVYKTI podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Foram notificadas neoplasias malignas de células T após o tratamento de neoplasias hematológicas malignas com uma terapia com células T CAR dirigida a BCMA ou CD19, incluindo CARVYKTI. Foram notificadas neoplasias malignas de células T, incluindo neoplasias malignas CAR positivas, no prazo de semanas e até vários anos após a administração de uma terapia com células T CAR dirigida a CD19 ou BCMA. Registaram-se resultados fatais.

Os doentes devem ser monitorizados ao longo da vida para despistar neoplasias malignas secundárias. Caso ocorra uma neoplasia maligna secundária, a empresa deve ser contactada para notificação e obter instruções sobre a recolha de amostras do doente para a realização de testes de neoplasia maligna secundária com origem em células T. Em doentes com infeção por VIH, contacte a empresa para a realização de testes de neoplasias malignas secundárias, incluindo as de origem não relacionada com células T.

Ocorreu síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA), incluindo casos com resultados fatais, em doentes após a perfusão de CARVYKTI (ver secção 4.8).

Interferência com os testes virológicos

Devido à presença de pequenas e limitadas extensões de informação genética idêntica entre o vetor lentiviral utilizado para criar CARVYKTI e o VIH, alguns testes de ácidos nucleicos (TAN) para VIH podem dar um resultado falso positivo.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

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

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas com a perfusão de CARVYKTI. As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao dimetilsulfóxido (DMSO) ou à canamicina residual presentes em CARVYKTI. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante 2 horas após a perfusão quanto a sinais e sintomas de reação grave. Os doentes devem ser tratados imediatamente e geridos adequadamente, de acordo com a gravidade da reação de hipersensibilidade.

Seguimento a longo prazo

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinéticos ou farmacodinâmicos com CARVYKTI.

A administração concomitante de agentes conhecidos por inibirem a função das células T não foi formalmente estudada. A administração concomitante de agentes conhecidos por estimularem a função das células T não foi investigada e os efeitos são desconhecidos.

Alguns doentes nos ensaios clínicos de CARVYKTI necessitaram de tocilizumab, corticosteroides e anacinra para a gestão da SLC. CARVYKTI continua a expandir-se e persistir após a administração de tocilizumab. No estudo MMY2001, os doentes tratados com tocilizumab (n=68) apresentavam níveis de C_{max} e AUC_{0-28d} 81% e 72% mais elevados de CARVYKTI, respetivamente, em comparação com os doentes (n=29) que não receberam tocilizumab. Os doentes que receberam corticosteroides (n=28) apresentavam níveis de C_{max} e AUC_{0-28d} 75% e 112% mais elevados, respetivamente, em comparação com os doentes que não receberam corticosteroides (n=69). Além disso, os doentes que receberam anacinra (n=20) apresentavam níveis de C_{max} e AUC_{0-28d} 41% e 72% mais elevados, respetivamente, em comparação com os doentes que não receberam anacinra (n=77). No Estudo MMY3002, os resultados relacionados com tocilizumab e corticosteroides foram consistentes com o Estudo MMY2001.

Vacinas vivas

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

durante o tratamento com CARVYKTI e até a recuperação imunológica após o tratamento com CARVYKTI.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Deve ser verificado o estado de gravidez para mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com CARVYKTI.

Existem dados de exposição insuficientes para fornecer uma recomendação sobre a duração da contraceção após o tratamento com CARVYKTI.

Em ensaios clínicos, as doentes do sexo feminino com potencial para engravidar foram aconselhadas a utilizar um método de contraceção altamente eficaz, e os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar ou com parceiras que estavam grávidas receberam instruções para utilizarem um método de contraceção de barreira, até um ano após os doentes terem recebido CARVYKTI.

Ver a informação de prescrição da quimioterapia de linfodepleção para obter informações sobre a necessidade de contraceção em doentes que recebem quimioterapia de linfodepleção.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de CARVYKTI em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais com CARVYKTI. Desconhece-se se CARVYKTI tem o potencial de ser transferido para o feto e causar toxicidade fetal.

Consequentemente, CARVYKTI não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres grávidas devem ser advertidas sobre os riscos potenciais para o feto. Uma gravidez após o tratamento com CARVYKTI deve ser debatida com o médico responsável pelo tratamento.

As mulheres grávidas que tenham recebido CARVYKTI poderão ter hipogamaglobulinemia. Deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulinas em recém-nascidos de mães tratadas com CARVYKTI.

Amamentação

Desconhece-se se CARVYKTI é excretado no leite humano. As mulheres que estão a amamentar devem ser advertidas sobre o potencial risco para o lactente amamentado.

Após a administração de CARVYKTI, a decisão de considerar a amamentação deve ser debatida com o médico responsável pelo tratamento.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de CARVYKTI na fertilidade. Os efeitos de CARVYKTI na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de CARVYKTI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Devido ao potencial para acontecimentos neurológicos, os doentes que estão a receber CARVYKTI estão em risco de alteração ou diminuição da consciência ou da coordenação nas 8 semanas que se seguem à perfusão de CARVYKTI (ver secção 4.4). Os doentes devem ser aconselhados a evitar conduzir e envolver-se em ocupações ou atividades perigosas, tais como utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante este período inicial e no caso de novo aparecimento de quaisquer sintomas neurológicos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de CARVYKTI foi avaliada em 396 doentes adultos com mieloma múltiplo que receberam perfusões de CARVYKTI em três ensaios clínicos abertos: Estudo MMY2001 (N=106), que incluiu doentes da coorte principal de Fase 1b/2 (Estados Unidos; N=97) e de uma coorte adicional (Japão; n=9), Estudo de Fase 2 MMY2003 (N=94) e Estudo de Fase 3 MMY3002 (N=196). Os doentes que concluíam o Estudo MMY2001, MMY2003 ou MMY3002 são elegíveis para serem incluídos num outro estudo de seguimento a longo prazo (MMY4002).

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) de CARVYKTI foram neutropenia (90%), pirexia (85%), SLC (83%), trombocitopenia (60%), anemia (60%), dor musculoesquelética (40%), linfopenia (38%), fadiga (35%), leucopenia (34%), hipotensão (34%), hipogamaglobulinemia (33%), diarreia (32%), infecção das vias respiratórias superiores (32%), elevação das transaminases (26%), cefaleia (25%), náuseas (23%) e tosse (22%).

Ocorreram reações adversas graves em 44% dos doentes; as reações adversas graves notificadas em $\geq 2\%$ dos doentes foram SLC (11%), pneumonia (9%), sépsis (5%), infecção viral (5%), neutropenia (4%), paralisias do nervo craniano (4%), ICANS (4%), encefalopatia (3%), infecção das vias respiratórias superiores (3%), infecções bacterianas (2%), gastroenterite (2%), neutropenia febril (2%), trombocitopenia (2%), linfocitose hemofagocítica (2%), disfunção motora (2%), dispneia (2%), diarreia (2%) e insuficiência renal (2%).

As reações adversas não hematológicas mais frequentes ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram elevação das transaminases (11%), pneumonia (11%), neutropenia febril (8%), sépsis (7%), pirexia (7%), aumento da gama-glutamyltransferase (6%), hipotensão (6%), infecção bacteriana (5%) e hipogamaglobulinemia (5%).

As anomalias hematológicas mais frequentes ($\geq 20\%$) de Grau ≥ 3 foram neutropenia (89%), trombocitopenia (45%), anemia (44%), linfopenia (36%) e leucopenia (33%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas que ocorreram em doentes que receberam CARVYKTI. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência. Dentro de cada grupo de frequência, se relevante, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade, utilizando a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com CARVYKTI

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa	Incidência (%)	
			Todos os graus	grau ≥ 3
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infecção bacteriana ^{##}	14	5
		Infecção das vias respiratórias superiores [*]	32	2
		Infecção viral [*]	19	4
		Pneumonia ^{##}	14	11
	Frequentes	Sépsis ^{1#}	9	7
		Gastroenterite ²	6	1
		Infecção do trato urinário ³	5	2
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Infecção fúngica [*]	3	<1
	Frequentes	Neoplasia maligna secundária com origem mieloide [#]	4	4
	Pouco frequentes	Neoplasia maligna secundária com origem em células T	1	1
Doenças do sangue e do	Muito	Neutropenia [*]	90	89

sistema linfático	frequentes	Trombocitopenia	60	45
		Anemia ⁴	60	44
		Leucopenia	34	33
		Linfopenia	38	36
		Coagulopatia ⁵	12	3
	Frequentes	Neutropenia febril	8	8
		Linfocitose	3	1
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Hipogamaglobulinemia*	33	5
		Síndrome de liberação de citocinas [#]	83	4
	Frequentes	Linfocitose hemofagocítica [#]	3	2
		Reações relacionadas com a perfusão	5	0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipocalcemia	16	3
		Hipofosfatemia	17	4
		Diminuição do apetite	16	1
		Hipocalemia	17	2
		Hipoalbuminemia	11	<1
		Hiponatremia	10	2
		Hipomagnesemia	12	<1
		Hiperferritinemia ⁶	10	2
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Delírio ⁷	3	<1
		Alterações da personalidade ⁸	3	1
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Encefalopatia ^{9#}	14	3
		Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes [#]	11	2
		Disfunção motora ¹⁰	13	2
		Tonturas*	13	1
		Dor de cabeça	25	0
		Perturbações do sono ¹¹	10	1
	Frequentes	Afasia ¹²	5	<1
		Paralisias do nervo craniano ¹³	7	1
		Paresia ¹⁴	1	<1
		Ataxia ¹⁵	4	<1
		Tremor*	5	<1
		Neurotoxicidade [#]	1	1
		Neuropatia periférica ¹⁶	7	1
	Pouco frequentes	Síndrome de Guillain-Barré	<1	<1
Cardiopatias	Muito frequentes	Taquicardia*	14	1
	Frequentes	Arritmias cardíacas ¹⁷	4	2
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão*	34	6
		Hipertensão	11	4
		Hemorragia ^{18#}	11	2
	Frequentes	Trombose*	4	1
		Síndrome de transudação capilar	1	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Hipoxia*	13	4
		Dispneia ^{19#}	14	3
		Tosse*	22	0
Doenças gastrointestinais	Muito	Diarreia ²⁰	32	3

	frequentes	Náuseas	23	<1
		Vômitos	12	0
		Obstipação	15	0
	Frequentes	Dor abdominal*	9	0
		Enterocolite imunomediada		
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia	3	1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*	9	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética*	40	3
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal ²¹	7	4
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia	85	7
		Fadiga*	35	4
		Arrepios	15	0
		Edema ²²	16	1
		Dor*	11	1
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Elevação das transaminases*	26	11
		Gama-glutamyltransferase aumentada	10	6
	Frequentes	Proteína C reativa aumentada	7	1
		Fosfatase alcalina no sangue aumentada	8	3

As reações adversas são notificadas utilizando os termos MedDRA versão 26.1

Contém resultado(s) fatal(ais).

* Com base no termo agrupado.

1 Sepsis inclui bacteriemia, sépsis bacteriana, sépsis por candida, bacteriemia relacionada com dispositivo, bacteriemia enterocócica, sépsis por *Enterococcus*, sépsis por *Haemophilus*, sépsis neutropênica, bacteriemia por pseudomonas, sépsis por pseudomonas, sépsis, choque séptico, bacteriemia estafilocócica, sépsis estreptocócica, candida sistêmica e urosépsis.

2 Gastroenterite inclui enterocolite bacteriana, enterocolite infecciosa, enterocolite viral, infecção por enterovírus, gastroenterite, gastroenterite por *Cryptosporidium*, gastroenterite por rotavírus, gastroenterite por *Salmonella*, gastroenterite viral, gastroenterite por *Escherichia coli*, infecção gastrointestinal e infecção do intestino grosso.

3 Infecção do trato urinário inclui cistite, infecção do trato urinário por escherichia, infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário e infecção viral do trato urinário.

4 Anemia inclui anemia, anemia hipocrômica, anemia por deficiência de ferro e palidez.

5 Coagulopatia inclui tempo parcial de tromboplastina ativado prolongado, fibrinogênio sanguíneo diminuído, teste de coagulação anormal, tempo de coagulação prolongado, coagulopatia, coagulação intravascular disseminada, hipofibrinogenemia, relação normalizada internacional aumentada, nível de protrombina aumentado e tempo de protrombina prolongado.

6 Hiperferritinemia inclui hiperferritinemia e ferritina sérica aumentada.

7 Delírio inclui agitação, delírio, desorientação, humor eufórico, alucinação, irritabilidade e inquietação.

8 Alterações da personalidade inclui labilidade afetiva, apatia, embotamento afetivo, indiferença, alteração da personalidade e redução da expressão facial.

9 Encefalopatia inclui amnésia, bradifrenia, distúrbio cognitivo, estado confusional, diminuição do nível de consciência, distúrbios de atenção, encefalopatia, letargia, perturbação da memória, perturbação mental, alterações do estado mental, atraso psicomotor, e resposta lenta a estímulos.

10 Disfunção motora inclui agrafia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, coordenação anormal, disgrafia, distúrbio extrapiramidal, ptose palpebral, micrografia, disfunção motora, rigidez muscular, contrações musculares, tensão muscular, fraqueza muscular, mioclonia, parkinsonismo, postura anormal e esterotipia.

11 Perturbações do sono incluem hipersônia, insônia, perturbações do sono e sonolência.

12 Afasia inclui afasia, disartria, discurso lento e distúrbio da fala.

13 Paralisias do nervo craniano incluem paralisia de Bell, paralisia do nervo craniano, distúrbio do nervo facial, paralisia facial, paresia facial, paralisia do 3.º nervo, paralisia do nervo trigêmeo e paralisia do 6.º nervo.

14 Paresia inclui paresia, hemiparesia, e paralisia do nervo peroneal.

15 Ataxia inclui ataxia, distúrbios de equilíbrio, dismetria e distúrbios da marcha.

16 Neuropatia periférica inclui neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia

sensoriomotora periférica, neuropatia sensorial periférica e polineuropatia.

- 17 Arritmias cardíacas incluem fibrilhação auricular, flutter auricular, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio auriculoventricular de segundo grau, taquicardia supraventricular, extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular.
- 18 Hemorragia inclui hemorragia no local do cateter, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusão, epistaxe, contusão ocular, hemorragia gastrointestinal, hematêmese, hematoquezia, hematoma, hemáturia, hemoptise, hematoma no local da perfusão, hemorragia gastrointestinal baixa, contusão oral, hemorragia pós-procedimento, hemorragia pulmonar, hemorragia retiniana, hemorragia retroperitoneal, hemorragia subaracnoide e hematoma subdural.
- 19 Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia, dispneia de esforço, insuficiência respiratória, taquipneia e pieira.
- 20 Diarreia inclui colite e diarreia.
- 21 Insuficiência renal inclui lesão renal aguda, aumento da creatinina no sangue, doença renal crônica, insuficiência renal e compromisso renal.
- 22 Edema inclui edema da face, retenção de fluidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, edema palatal, edema periorbital, tumefação periférica, congestão pulmonar, edema pulmonar, edema escrotal e língua inchada.

Dos 196 doentes no Estudo MMY3002, 20 doentes que tinham doença de risco mais elevado progrediram precoce e rapidamente durante o tratamento com terapêutica de ponte antes da perfusão com CARVYKTI e receberam CARVYKTI como terapêutica subsequente (ver secção 5.1). Nestes doentes, foram notificados acontecimentos adversos do movimento e neurocognitivos emergentes do tratamento num doente (5%), a qual foi de intensidade ligeira (Grau 1 ou 2). Foi notificada uma frequência superior de SLC de Grau 3 e Grau 4 (25%), incluindo acontecimentos de SLC complicados por LHH (10%) ou CID (10%). Foi notificada uma frequência (35%) e intensidade (10%) superior de ICANS de Grau 3. Cinco doentes morreram de acontecimentos fatais relacionados com CARVYKTI (2 devido a hemorragia em contexto de LHH ou CID e 3 devido a infeções fatais).

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Foi notificada SLC em 83% dos doentes (n=330); 79% dos doentes (n=314) apresentaram acontecimentos de SLC que foram de Grau 1 ou Grau 2, 4% dos doentes (n=15) apresentaram acontecimentos de SLC de Grau 3 ou Grau 4 e <1% dos doentes (n=1) apresentaram acontecimentos de SLC de Grau 5. Noventa e oito por cento dos doentes (n=324) recuperaram da SLC. A duração da SLC foi de ≤18 dias para todos os doentes, exceto um, que teve uma duração da SLC de 97 dias, complicada por LHH secundária com um subsequente desfecho fatal. Os sinais ou sintomas mais frequentes (≥10%) associados a SLC incluíram pirexia (82%), hipotensão (28%), aspartato aminotransferase aumentada (AST) (12%) e hipoxia (10%). Ver secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Toxicidades neurológicas

Ocorreu toxicidade neurológica em 23% dos doentes (n=90); 6% dos doentes (n=22) apresentaram toxicidade neurológica de Grau 3 ou Grau 4 e 1% dos doentes (n=3) apresentaram toxicidade neurológica de Grau 5 (um devido a ICANS, um devido a toxicidade neurológica com parkinsonismo em curso e um devido a encefalopatia). Além disso, onze doentes tiveram um desfecho fatal com toxicidade neurológica em curso no momento da morte; oito mortes deveram-se a infeção (incluindo duas mortes em doentes com sinais e sintomas de parkinsonismo em curso, como debatido em baixo), uma deveu-se a insuficiência respiratória, outra a paragem cardiorrespiratória e outra a hemorragia intraparenquimatosa. Ver Secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS)

Nos estudos agrupados (N=396), ocorreu ICANS em 11% dos doentes (n=45), tendo 2% (n=8) apresentado ICANS de Grau 3 ou 4 e < 1% (n=1) ICANS de Grau 5. Os sintomas incluíram afasia, fala lenta, disgrafia, encefalopatia, diminuição do nível de consciência e estado confusional. A mediana do tempo desde a perfusão de CARVYKTI até ao aparecimento de ICANS foi de 8 dias (intervalo: 2 a 15 dias, exceto para 1 doente com o aparecimento aos 26 dias) e a mediana da duração foi de 3 dias (intervalo: 1 a 29 dias, exceto para 1 doente que teve um resultado fatal subsequente aos 40 dias).

Toxicidade do movimento e neurocognitiva com sinais e sintomas de parkinsonismo

Dos 90 doentes nos estudos agrupados (N=396) que apresentaram alguma toxicidade, nove doentes do sexo masculino tiveram toxicidade neurológica com diversos sinais e sintomas de parkinsonismo, diferentes de ICANS. Os graus de toxicidade máxima de parkinsonismo foram: Grau 1 (n = 1), Grau 2 (n = 2), Grau 3 (n = 6). A mediana para o aparecimento de parkinsonismo foi de 38,0 dias (intervalo: 14 a 914 dias) desde a perfusão de CARVYKTI. Um doente (Grau 3) morreu de toxicidade neurológica com parkinsonismo em curso 247 dias após a administração de CARVYKTI, e dois doentes (Grau 2 e Grau 3) com parkinsonismo em curso morreram de causas infecciosas 162 e 119 dias após a administração de CARVYKTI. Um doente recuperou (Grau 3). Nos restantes 5 doentes, os sintomas de parkinsonismo estiveram em curso até 996 dias após a administração de CARVYKTI. Todos os 9 doentes tinham um historial de SLC anterior (n = 1 Grau 1; n = 6 Grau 2; n = 1 Grau 3; n = 1 Grau 4), enquanto que 6 dos 9 doentes tiveram ICANS anterior (n = 5 Grau 1; n = 1 Grau 3).

Síndrome de Guillain-Barré

Nos estudos agrupados (N=396), um doente apresentou SGB após o tratamento com CARVYKTI. Apesar de os sintomas de SGB terem melhorado depois de receber tratamento com esteroides e IgIV, o doente morreu 139 dias após a administração de CARVYKTI devido a encefalopatia pós-gastroenterite com sintomas em curso de SGB.

Neuropatia periférica

Nos estudos agrupados (N=396), 28 doentes desenvolveram neuropatias periféricas, que se apresentaram como neuropatias sensoriais, motoras ou sensorio-motoras. A mediana de tempo do aparecimento de sintomas foi de 58 dias (intervalo: 1 a 914 dias), a mediana da duração das neuropatias periféricas foi de 142 dias (intervalo: 1 a 1062 dias) incluindo os doentes com neuropatia em curso. Destes 28 doentes, 5 apresentaram neuropatia periférica de Grau 3 ou Grau 4 (que se resolveu em 1 doente sem tratamento apresentado e esteve em curso nos restantes 4 doentes, incluindo um doente que melhorou após tratamento com dexametasona). Dos restantes 23 com neuropatia periférica ≤ Grau 2, esta resolveu-se sem tratamento apresentado em 7 doentes e após o tratamento com duloxetine em 3 doentes, e manteve-se em curso nos outros 9 doentes.

Paralisias do nervo craniano

Nos estudos agrupados (N=396), 27 doentes apresentaram paralisias do nervo craniano. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 22 dias (intervalo: 17 a 101 dias) após perfusão de CARVYKTI, e a mediana de tempo para a resolução foi de 61 dias (intervalo: 1 a 443 dias) após o aparecimento de sintomas.

Citopenias prolongadas e recorrentes

Citopenias de Grau 3 ou 4 no Dia 1 após a dose, não resolvidas para o Grau 2 ou inferior até ao Dia 30 após a perfusão de CARVYKTI, incluíram trombocitopenia (33%), neutropenia (28%), linfopenia (25%) e anemia (3%). Após o Dia 60 depois da administração de CARVYKTI, 23%, 21%, 7% e 4% dos doentes tiveram uma ocorrência de linfopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia, respetivamente, de Grau 3 ou 4, após a recuperação inicial da citopenia de Grau 3 ou 4.

A Tabela 5 apresenta as incidências de citopenias de Grau 3 ou Grau 4 que ocorreram após a dose, não resolvidas para o Grau 2 ou inferior até ao Dia 30 e ao Dia 60, respetivamente.

Tabela 5: Incidência de citopenias prolongadas e recorrentes após o tratamento com CARVYKTI (N=396)

	Grau 3/4 (%) após a dose do Dia 1	Grau 3/4 (%) inicial sem recuperação^a para ≤Grau 2 até ao Dia 30	Grau 3/4 (%) inicial sem recuperação^a para ≤Grau 2 até ao Dia 60	Ocorrência de Grau 3/4 (%) > Dia 60 (após recuperação inicial^a de Grau 3/4)
Trombocitopenia	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenia	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
Linfopenia	394 (99%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
Anemia	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

^a É utilizado o resultado laboratorial com o pior grau de toxicidade para um dia de calendário. Definição de recuperação: tem de ter 2 resultados consecutivos de Grau ≤ 2 em diferentes dias se o período de recuperação ≤ 10 dias.

Notas: Estão incluídos na análise os resultados laboratoriais após o Dia 1 até ao Dia 100 para o MMY2001 e o MMY2003 ou o Dia 112 para o MMY3002, ou o início de uma terapêutica subsequente, o que ocorrer primeiro.

Trombocitopenia: Grau 3/4 – Contagem de plaquetas $< 50\,000$ células/ μl .

Neutropenia: Grau 3/4 - Contagem de neutrófilos < 1000 células/ μl .

Linfopenia: Grau 3/4 - Contagem de linfócitos $< 0,5 \times 10^9$ células/l.

Anemia: Grau 3 – hemoglobina < 8 g/dl. Grau 4 não definido por contagem laboratorial, de acordo com NCI-CTCAE v5. As percentagens são baseadas no número de doentes tratados.

Infeções graves

Ocorreram infeções em 54% dos doentes (n=213); 18% dos doentes (n=73) apresentaram infeções de Grau 3 ou Grau 4 e ocorreram infeções fatais (pneumonia por COVID-19, pneumonia, sépsis, colite por *Clostridium difficile*, choque séptico, aspergilose broncopulmonar, sépsis por pseudomonas, sépsis neutropénica e abscesso pulmonar) em 4% dos doentes (n=17). As infeções de Grau 3 ou superior notificadas com mais frequência ($\geq 2\%$) foram pneumonia, pneumonia por COVID-19 e sépsis. Foi observada neutropenia febril em 6% dos doentes, tendo 2% apresentado neutropenia febril grave. Ver secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Hipogamaglobulinemia

Nos estudos agrupados (N=396), ocorreu hipogamaglobulinemia em 34% dos doentes, tendo 5% dos doentes apresentado hipogamaglobulinemia de Grau 3. Os níveis de IgG laboratorial descenderam para um valor inferior a 500 mg/dl após a perfusão em 91% (360/396) dos doentes tratados com CARVYKTI. A hipogamaglobulinemia como reação adversa ou como nível de IgG laboratorial com um nível inferior a 500 mg/dl ocorreu em 92% (364/396) dos doentes após a perfusão. Cinquenta e oito por cento dos doentes recebeu IgIV após CARVYKTI para combater uma reação adversa ou como tratamento profilático. Ver secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de CARVYKTI foi avaliada utilizando um ensaio validado para a deteção de anticorpos de ligação contra CARVYKTI pré-dose, e em vários pontos temporais após a perfusão. Nos estudos agrupados (n=363), 23% (83/363) dos doentes com amostras apropriadas apresentaram resultados positivos para anticorpos anti-CAR emergentes do tratamento. Não houve evidências claras de que os anticorpos anti-CAR observados afetem a cinética de CARVYKTI de expansão inicial e persistência, eficácia ou segurança.

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 estão disponíveis dados relativos aos sinais ou sequelas de sobredosagem com CARVYKTI.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL05

Mecanismo de ação

CARVYKTI é uma imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas contra BCMA, que envolve a reprogramação das próprias células T do doente com um transgene que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) que identifica e elimina células que expressam BCMA. O BCMA é expresso principalmente na superfície das células da linhagem B do mieloma

múltiplo maligno, bem como nas células B de fase tardia e nas células plasmáticas. A proteína CAR de CARVYKTI inclui dois anticorpos de domínio único dirigidos a BCMA concebidos para conferir uma elevada avidéz contra BCMA humanos, um domínio coestimulador 4-1BB e um domínio citoplasmático de sinalização CD3-zeta (CD3ζ). Quando se liga a células que expressam BCMA, a proteína CAR promove a ativação das células T, a expansão e a eliminação das células alvo.

Efeitos farmacodinâmicos

Experiências de co-cultura *in vitro* demonstraram que a citotoxicidade mediada por ciltacabtagene autoleucel e a libertação de citocinas (interferão-gama, [IFN-γ], fator de necrose tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL]-2) eram dependentes de BCMA.

Eficácia e segurança clínica

CARTITUDE-1 (Estudo MMY2001)

O MMY2001 foi um estudo de Fase 1b/2 aberto, de braço único, multicêntrico para avaliação da eficácia e segurança de CARVYKTI para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que tivessem recebido pelo menos 3 linhas anteriores de terapêuticas antimieloma, incluindo um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38 e que apresentassem progressão da doença no prazo de 12 meses após o último regime. Foram excluídos do ensaio doentes com historial de doença do sistema nervoso central (SNC) significativa ativa ou anterior conhecida, incluindo mieloma múltiplo do SNC, doentes anteriormente expostos a outros tratamentos anti-BCMA, transplante alogénico de células estaminais no prazo de 6 meses antes da aférese ou tratamento em curso com imunossuppressores, depuração da creatinina < 40 ml/min, concentração absoluta de linfócitos < 300/μl, transaminases hepáticas > 3 vezes o limite superior normal, fração de ejeção cardíaca < 45% ou com infeção grave ativa.

No total, 113 doentes foram submetidos a leucaferese; foi fabricado CARVYKTI para todos os doentes. Dezassex doentes não foram tratados com CARVYKTI (n=12 após leucaferese e n=4 após terapêutica de linfodepleção), devido a retirada pelo doente (n=5), doença progressiva (n=2) ou morte (n=9).

Dos 97 doentes tratados, a mediana do tempo desde o dia a seguir a terem recebido o material de leucaferese nas instalações de fabrico até à libertação do medicamento para perfusão foi de 29 dias (intervalo: 23 a 64 dias) e a mediana do tempo desde a leucaferese inicial até à perfusão de CARVYKTI foi de 47 dias (intervalo: 41 a 167 dias).

Após a leucaferese e antes da administração de CARVYKTI, 73 dos 97 doentes (75%) receberam terapêutica de ponte. Os agentes utilizados com mais frequência como terapêuticas de ponte (≥20% dos doentes) incluíram dexametasona: 62 doentes (63,9%); bortezomib: 26 doentes (26,8%); ciclofosfamida: 22 doentes (22,7%) e pomalidomida: 21 doentes (21,6%).

CARVYKTI foi administrado como uma única perfusão IV 5 a 7 dias após o início de uma quimioterapia de linfodepleção (ciclofosfamida 300 mg/m² por via intravenosa diariamente e fludarabina 30 mg/m² por via intravenosa diariamente durante 3 dias). Noventa e sete doentes receberam CARVYKTI a uma dose mediana de $0,71 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg (intervalo: $0,51$ a $0,95 \times 10^6$ células/kg). Todos os doentes foram hospitalizados para a perfusão de CARVYKTI e durante um mínimo de 10 dias depois.

Tabela 6: Resumo das características demográficas e de linha basal dos doentes

Conjunto de análise	Todos tratados (N=97)	Todos com leucaferese (N=113)
Idade (anos)		
Categoria n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)

Mediana (intervalo)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sexo		
Masculino n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Feminino n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Raça		
Ameríndia ou nativa do Alasca	1 (1)	1 (1)
Asiática	1 (1)	1 (1)
Negra ou afroamericana	17 (17,5)	17 (15)
Nativa do Hawai ou de outra ilha do Pacífico	1 (1)	1 (1)
Caucasiana	69 (71)	83 (73,5)
Múltiplas	0	0
Não comunicado	8 (8)	10 (9)
Pontuação ECOG antes da perfusão n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Estadiamento ISS na linha basal do estudo n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Depuração da creatinina/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m²)		
Mediana (intervalo)	88,44 (41,8, 242,9)	73,61 (36,2, 177,8)
Tempo desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até à inclusão (anos)		
Mediana (intervalo)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Presença de plasmacitomas extramedulares n (%)		
Sim	13 (13)	NA ^a
Não	84 (87)	NA ^a
Risco citogenético na linha basal do estudo n (%)		
Risco padrão	68 (70)	70 (62)
Risco elevado	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Desconhecido	6 (6)	15 (13)
Expressão tumoral de BCMA (%)		
Mediana (intervalo)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Número de linhas de terapêuticas anteriores para mieloma múltiplo		
Mediana (intervalo)	6 (3,18)	5 (3, 18)
Tratamento anterior com PI+IMiD+anticorpos anti-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
TCE autólogo anterior n (%)	87 (90)	99 (88)
TCE alogénico anterior n (%)	8 (8)	8 (7)
Refratário em qualquer momento antes da terapêutica n (%)	97 (100)	113 (100)
Refratário a PI+IMiD+anticorpos anti-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refratário à última linha de terapêutica anterior n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ISS= Sistema de estadiamento internacional (International Staging System); PI= inibidor do proteassoma (Proteasome inhibitor); IMiD= Fármaco imunomodulador (Immunomodulatory drug); TCE= Transplante de células estaminais; NA= não aplicável.

^a Os plasmacitomas só foram avaliados antes da linfodepleção.

Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta global conforme determinado pela avaliação da Comissão de Revisão Independente utilizando os critérios IMWG (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de eficácia do Estudo MMY2001

Conjunto de análise	Todos tratados (N = 97)	Todos com leucaferese (N = 113)
Taxa de resposta global (RCe^a + RPMB + RP) n (%) IC de 95% (%)	95 (97,9) (92,7, 99,7)	95 (84,1) (76,0, 90,3)
Resposta completa estrita (RCe) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Resposta parcial muito boa (RPMB) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Resposta parcial (RP) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Duração da resposta (DOR) (meses)^b Mediana (IC de 95%)	NE (28,3, NE)	-
DOR se a melhor resposta for RCe ^a (meses) Mediana (IC de 95%)	NE (28,3, NE)	-
Tempo até à resposta (meses) Mediana (intervalo)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Taxa de negatividade da MRD n (%)^c IC de 95% (%)	56 (57,7) (47,3, 67,7)	56 (49,6) (40,0, 59,1)
Doentes com MRD negativa com RCe n (%) ^c IC de 95% (%)	42 (43,3) (33,3, 53,7)	42 (37,2) (28,3, 46,8)

IC = intervalo de confiança; MRD = doença residual mínima (Minimal Residual Disease); NE = não estimável

Notas: Com base numa mediana da duração do seguimento de 28 meses

^a Todas as respostas completas foram RC estritas.

^b A taxa estimada de DOR foi de 60,3% (IC de 95%: 49,6%, 69,5%) aos 24 meses e de 51,2% (IC de 95%: 39,0%, 62,1%) aos 30 meses.

^c Apenas são consideradas avaliações de MRD (limiar de teste 10^{-5}) no prazo de 3 meses após atingir RC/RCe até morte/progressão/terapêutica subsequente (exclusiva). Todas as respostas completas foram RC estritas. A taxa de negatividade da MRD [IC de 95% (%)] em doentes avaliáveis (n=61) foi de 91,8% (81,9%, 97,3%).

CARTITUDE-4 (Estudo MMY3002)

O MMY3002 é um ensaio de Fase 3 aleatorizado, aberto, multicêntrico para avaliação da eficácia de CARVYKTI para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário à lenalidomida, que tivessem recebido pelo menos 1 linha anterior de terapêutica, incluindo um inibidor do proteassoma e um agente imunomodulador. Um total de 419 doentes foram aleatorizados para receber ou uma sequência de aférese, terapêutica de ponte, linfodepleção e CARVYKTI (n=208) ou terapêutica padrão com daratumumab, pomalidomida e dexametasona ou bortezomib, pomalidomida e dexametasona, conforme escolhida pelo médico (n=211).

O ensaio excluiu doentes com histórico conhecido de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ativo ou anterior, sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo, historial de doença de Parkinson ou outra doença neurodegenerativa, exposição prévia a outros tratamentos anti-BCMA ou terapia com células T-CAR dirigida a qualquer alvo, transplante alogénico de células estaminais no prazo de 6 meses antes da aférese ou tratamento em curso com imunossuppressores, ou transplante autólogo de células estaminais no prazo de 12 meses antes da aférese.

Dos 419 doentes aleatorizados (208 para CARVYKTI e 211 para terapêutica padrão), 57% eram do sexo masculino, 75% eram caucasianos, 3% eram negros ou afroamericanos e 7% eram hispânicos ou latinoamericanos. A mediana das idades dos doentes era de 61 anos (intervalo: 28 a 80 anos). Os doentes tinham recebido uma mediana de 2 (intervalo: 1 a 3) linhas prévias de terapêutica e 85% dos doentes tinham recebido um transplante de células estaminais (TCE) autólogo prévio. Noventa e nove por cento dos doentes eram refratários à última linha de terapêutica anterior. Quarenta e oito por cento eram refratários a um inibidor do proteassoma (IP) e 100% eram refratários a um agente imunomodulador.

Todos os 208 doentes aleatorizados para o braço de CARVYKTI tinham sido submetidos a aférese. Após a aférese e antes da administração de CARVYKTI, todos os 208 doentes aleatorizados receberam terapêutica de ponte (terapêutica padrão) de acordo com o estipulado no protocolo. Destes 208 doentes, 12 não foram tratados com CARVYKTI devido a doença progressiva (n=10) ou morte

(n=2) e 20 progrediram antes da perfusão com CARVYKTI, mas tiveram possibilidade de receber CARVYKTI como terapêutica subsequente.

Nos 176 doentes que receberam CARVYKTI como tratamento em estudo, a mediana do tempo desde o dia a seguir a terem recebido o material de aférese nas instalações de fabrico até à libertação do medicamento para perfusão foi de 44 dias (intervalo: 25 a 127 dias) e a mediana do tempo desde a aférese inicial até à perfusão de CARVYKTI foi de 79 dias (intervalo: 45 a 246 dias).

CARVYKTI foi administrado como uma única perfusão IV 5 a 7 dias após o início de uma quimioterapia de linfodepleção (ciclofosfamida 300 mg/m² por via intravenosa diariamente e fludarabina 30 mg/m² por via intravenosa diariamente durante 3 dias) numa dose mediana de $0,71 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis/kg (intervalo: 0,39 a $1,07 \times 10^6$ células/kg).

A medida primária de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) analisada com base no conjunto de análise por intenção de tratar. Após uma mediana de seguimento de 15,9 meses, a mediana da PFS foi de 11,8 meses (IC de 95%: 9,7; 13,8) para o braço de terapêutica padrão e NE (IC de 95%: 22,8; NE) para o braço de CARVYKTI (*hazard ratio*: 0,26 [IC de 95%: 0,18; 0,38], valor-p <0,0001). A taxa de PFS estimada aos 12 meses foi de 75,9% (IC de 95%: 69,4%; 81,1%) no braço de CARVYKTI e 48,6% (IC de 95%: 41,5%; 55,3%) no braço de terapêutica padrão. No braço de CARVYKTI, a mediana da duração da resposta (DOR) estimada não foi atingida. No braço de terapêutica padrão, a mediana da DOR estimada foi de 16,6 meses (IC de 95%: 12,9; NE). Após um seguimento mediano de 15,9 meses, a sobrevivência global mediana (OS) foi NE (IC 95%: NE, NE) para o braço de CARVYKTI e 26,7 meses (IC 95%: 22,5, NE) para o braço de tratamento padrão (*Hazard ratio*: 0,78 [IC 95%: 0,50, 1,20]; valor-p = 0,2551).

Dos 176 doentes que receberam CARVYKTI como tratamento em estudo, a mediana da sobrevivência livre de progressão (PFS) foi não estimável (IC de 95%: não estimável; não estimável), com uma taxa de PFS a 12 meses de 89,7%. A taxa de resposta global (ORR) nestes doentes foi de 99,4% (IC de 95%: 96,9%; 100,0%). A taxa de RC/RCe foi de 86,4% (IC de 95%: 80,4%; 91,1%).

Resultados de eficácia atualizados do MMY3002

Na segunda análise interina especificada no protocolo no Estudo MMY3002, para uma mediana de seguimento de 33,6 meses, a mediana da PFS não foi atingida no braço de CARVYKTI. A mediana da OS não foi atingida em nenhum dos braços. Uma perfusão única de CARVYKTI demonstra uma melhoria estatisticamente significativa na OS em participantes tratados com CARVYKTI, em comparação com a terapêutica padrão. Os resultados da PFS são apresentados na Tabela 8 e na Figura 1. Os resultados da OS são apresentados na Tabela 8 e na Figura 2.

Tabela 8: Resumo dos resultados de eficácia do Estudo MMY3002 (conjunto de análise por intenção de tratar)

	CARVYKTI (N=208)	Terapêutica padrão (N=211)
Sobrevivência livre de progressão^{a, b}		
Número de acontecimentos, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Mediana, meses [IC de 95%] ^c	NE [34,5; NE]	11,8 [9,7; 14,0]
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%] ^d	0,29 [0,22; 0,39]	
Taxa de Resposta Completa ou Superior^{b,e}, % [IC 95%]	73,1 [66,5, 79,0]	21,8 [16,4, 28,0]
valor-p ^f	<0,0001	
Taxa de Resposta Global (ORR)^{b,e}, % [IC 95%]	84,6 [79,0, 89,2]	67,3 [60,5, 73,6]
valor-p ^f	<0,0001	
Taxa de Negatividade da MRD Global^c, % [IC 95%]	60,6 [53,6, 67,3]	15,6 [11,0, 21,3]
Valor-p ^g	<0,0001	

Sobrevivência global (OS)^a		
Número de acontecimentos, n (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Número de censurados (%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Mediana, meses [IC de 95%] ^c	NE [NE; NE]	NE [37,75; NE]
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%] ^h	0,55 [0,39; 0,79]	
Valor-p ⁱ	0,0009	

Legenda: NE = não estimável; IC = intervalo de confiança.

Notas: O conjunto de análise por intenção de tratar consiste em indivíduos que foram aleatorizados no estudo.

^a Segunda análise interina (*cut-off* dos dados: 01 maio 2024), com uma duração mediana de seguimento de 33,6 meses.

^b Com base no consenso do International Myeloma Working Group (IMWG), conforme avaliado por um algoritmo informático

^c Estimativa de Kaplan-Meier

^d Com base num modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado, incluindo apenas acontecimentos de PFS que ocorreram mais de 8 semanas após a aleatorização. Um *hazard ratio* <1 indica vantagem para o braço de CARVYKTI. Em todas as análises estratificadas, a estratificação baseou-se na escolha do investigador (PVd ou DPd), no estadiamento ISS (I, II, III) e no número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3), conforme a aleatorização.

^e Análise primária (*cut-off* dos dados : 01 novembro de 2022), com uma duração mediana de seguimento de 15,9 meses.

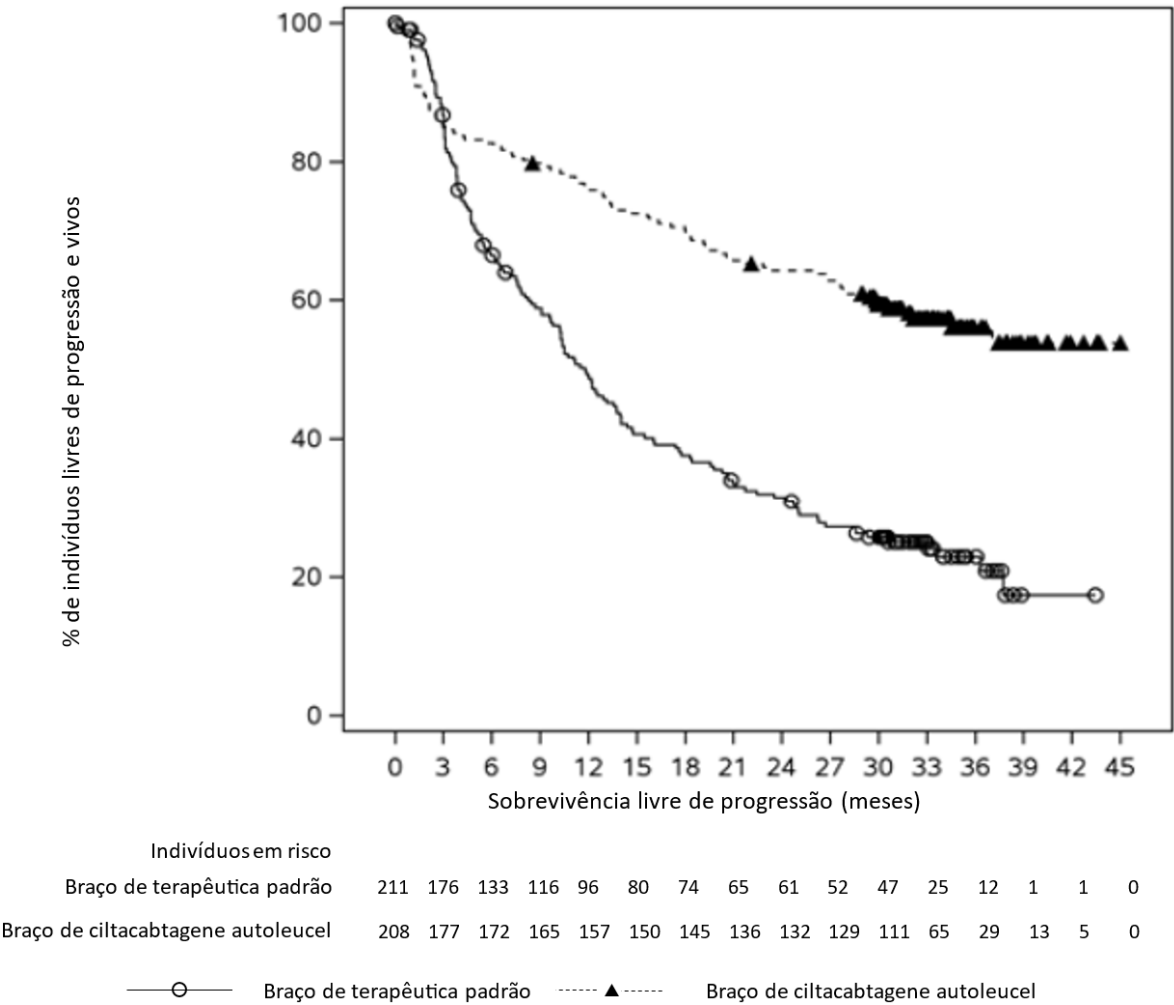
^f Teste do Qui-Quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado

^g Teste exato de Fisher

^h *Hazard ratio* e IC 95% obtidos de um modelo de riscos proporcionais de Cox em que o tratamento era a única variável explicativa e estratificado com a escolha do investigador (PVd ou DPd), o estadiamento ISS (I, II, III) e o número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3), conforme a aleatorização. Um *hazard ratio* <1 indica vantagem para o braço de CARVYKTI.

ⁱ O valor-p baseia-se no teste de *log-rank* estratificado com a escolha do investigador (PVd ou DPd), o estadiamento ISS (I, II, III) e o número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3), conforme a aleatorização.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier dos resultados atualizados da PFS; conjunto de análise por intenção de tratar (Estudo MMY3002)

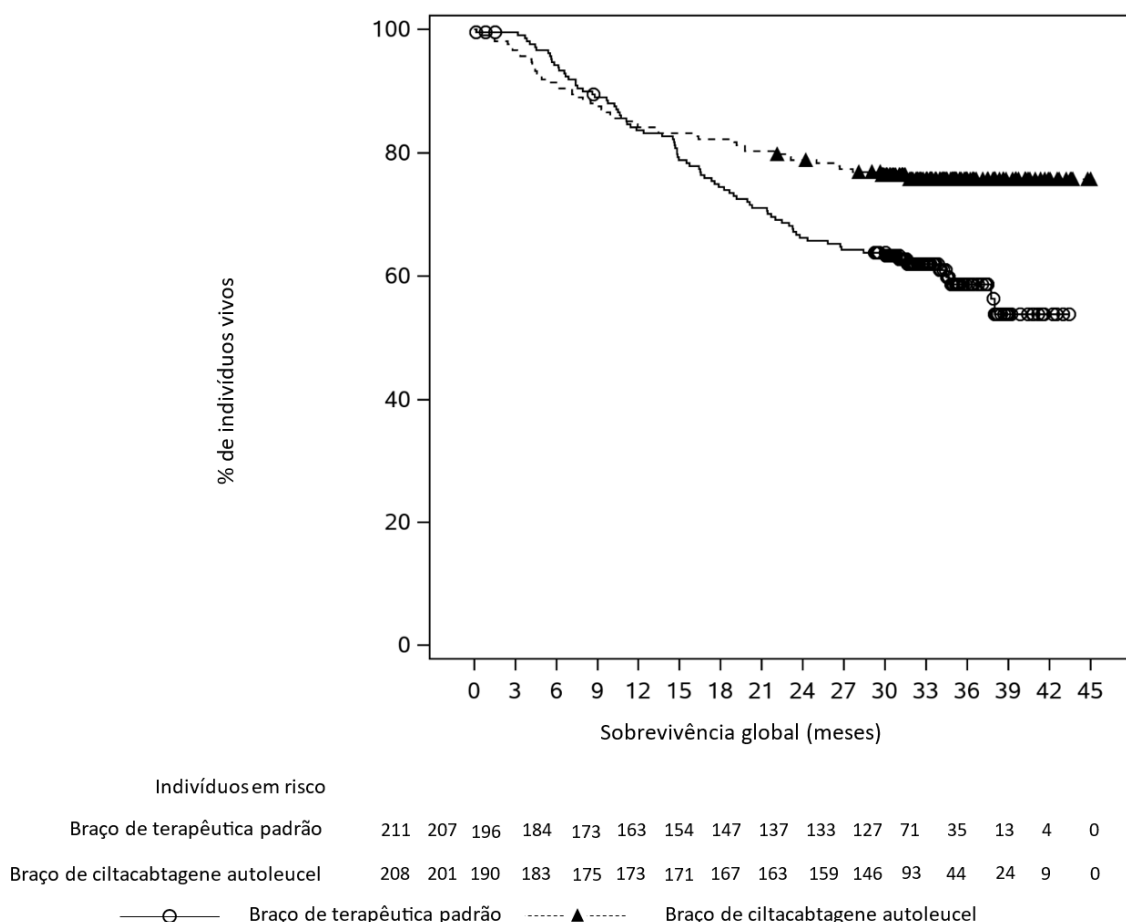


Notas: PFS com base na segunda análise interina com uma mediana da duração do seguimento de 33,6 meses. O conjunto de análise por intenção de tratar consiste em indivíduos que foram aleatorizados no estudo.

Legenda: Braço de terapêutica padrão = PVd ou DPd; braço de ciltacabtagene autoleucel = uma sequência de aférese, terapêutica de ponte (PVd ou DPd), regime de linfodepleção (ciclofosfamida e fludarabina) e perfusão de cilta-cel.

Legenda: PVd= pomalidomida-bortezomib-dexametasona, DPd= daratumumab-pomalidomida-dexametasona.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier dos resultados atualizados da sobrevivência global; conjunto de análise por intenção de tratar (Estudo MMY3002)



Notas: OS com base na segunda análise interina com uma mediana da duração do seguimento de 33,6 meses. O conjunto de análise por intenção de tratar consiste em indivíduos que foram aleatorizados no estudo.

Legenda: Braço de terapêutica padrão = PVd ou DPd; braço de ciltacabtagene autoleucel = uma sequência de afêrese, terapêutica de ponte (PVd ou DPd), regime de linfodepleção (ciclofosfamida e fludarabina) e perfusão de cilta-cel.

Legenda: PVd= pomalidomida-bortezomib-dexametasona, DPd= daratumumab-pomalidomida-dexametasona

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com CARVYKTI em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de CARVYKTI foi avaliada em 97 doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário no Estudo MMY2001 que receberam uma única perfusão de CARVYKTI na dose mediana de $0,71 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg (intervalo: $0,51 \times 10^6$ a $0,95 \times 10^6$ células/kg).

Após uma única perfusão, CARVYKTI apresentou uma fase de expansão inicial seguida por um declínio rápido e, em seguida, um declínio mais lento. No entanto, foi observada uma elevada variabilidade interindividual.

Tabela 9: Parâmetros farmacocinéticos de CARVYKTI em doentes com mieloma múltiplo

Parâmetro	Resumo da estatística	N=97
C_{max} (cópias/ μ g ADN genómico)	Média (DP), n	48 692 (27 174), 97

$t_{\max}$ (dia)	Mediana (intervalo), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC _{0-28d} (cópias*dias/ μ g ADN genómico)	Média (DP), n	504 496 (385 380), 97
AUC _{0-last} (cópias*dias/ μ g ADN genómico)	Média (DP), n	1 098 030 (1 387 010), 97
AUC _{0-6m} (cópias*dias/ μ g ADN genómico)	Média (DP), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (dia)	Média (DP), n	23,5 (24,2), 42
t_{last} (dia)	Mediana (intervalo), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Após a expansão celular, a fase de persistência de CARVYKTI foi observada em todos os doentes. No momento da análise (n=65), a mediana do tempo para que os níveis transgênicos de CAR no sangue periférico regressassem ao nível da linha basal pré-dose foi de aproximadamente 100 dias (intervalo: 28-365 dias) após a perfusão. A PK de CARVYKTI foi avaliada em 176 doentes adultos com mieloma múltiplo refratário à lenalidomida no MMY3002 e foi geralmente consistente com a do Estudo MMY2001.

As exposições a CARVYKTI detetáveis na medula óssea indicam uma distribuição de CARVYKTI da circulação sistêmica até à medula óssea. À semelhança dos níveis transgênicos sanguíneos, os níveis transgênicos na medula óssea diminuíram ao longo do tempo e apresentaram uma elevada variabilidade interindividual.

Populações especiais

A farmacocinética de CARVYKTI ($C_{\max}$ e AUC_{0-28d}) não foi afetada pela idade (intervalo: 27-78 anos, incluindo doentes < 65 anos de idade (n=215; 64,8%), 65-75 anos (n=105; 31,6%) e > 75 anos de idade (n=12; 3,6%).

Da mesma forma, a farmacocinética de CARVYKTI ($C_{\max}$ e AUC_{0-28d}) não foi afetada pelo sexo, peso corporal e raça.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos de compromisso renal com CARVYKTI. A $C_{\max}$ e a AUC_{0-28d} de CARVYKTI em doentes com disfunção renal ligeira (60 ml/min $\leq$ depuração da creatinina [CRCL] < 90 ml/min) ou disfunção renal moderada (30 ml/min $\leq$ depuração da creatinina < 60 ml/min) foram semelhantes às de doentes com função renal normal (CRCL $\geq$ 90 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos de compromisso hepático com CARVYKTI. A $C_{\max}$ e a AUC_{0-28d} de CARVYKTI foram semelhantes em doentes com disfunção hepática ligeira [(bilirrubina total $\leq$ limite superior normal (LSN) e aspartato aminotransferase > LSN) ou (LSN < bilirrubina total $\leq$ 1,5 vezes o LSN)] e em doentes com função hepática normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

CARVYKTI inclui células T humanas modificadas; assim, não existem ensaios *in vitro*, modelos *ex vivo* ou modelos *in vivo* representativos que possam abordar com exatidão as características toxicológicas do produto humano. Desta forma, não foram realizados os estudos toxicológicos tradicionais utilizados para o desenvolvimento de medicamentos.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade.

O risco de ocorrer mutagénese insercional durante o fabrico de CARVYKTI na sequência da transdução de células T autólogas humanas com um vetor lentiviral (LV) integrante foi aferido avaliando o padrão de integração do vetor em CARVYKTI pré-perfusão. Esta análise do local insercional genómico foi efetuada em produtos de CARVYKTI de 7 amostras de 6 doentes com mieloma múltiplo e de 3 amostras de 3 dadores saudáveis. Não houve evidências de integração preferencial perto de genes de interesse.

Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais com CARVYKTI.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de CARVYKTI sobre a fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cryostor CS5 (contém dimetilsulfóxido)

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.

Uma vez descongelado: máximo 2,5 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C). A perfusão de CARVYKTI tem de ser administrada imediatamente após a descongelação e concluída no prazo de 2,5 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

CARVYKTI tem de ser conservado e transportado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -120 °C) e tem de 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 ser agitado, voltar a ser congelado ou refrigerado.

Manter o saco de perfusão dentro da cassete criogénica de alumínio.

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-vinilo de etileno (EVA) com tubo de adição selado e duas portas com espigões disponíveis contendo 30 ml (saco de 50 ml) ou 70 ml (saco de 250 ml) de dispersão celular. Cada saco de perfusão é acondicionado numa cassete criogénica de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

CARVYKTI não deve ser irradiado, uma vez que a irradiação pode inativar o medicamento.

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

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

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

CARVYKTI tem de ser mantido permanentemente a uma temperatura ≤ -120 °C, até que o conteúdo do saco seja descongelado para perfusão.

Preparação antes da administração

O tempo de descongelação de CARVYKTI e a perfusão devem ser coordenados; a hora da perfusão deve ser confirmada antecipadamente e a hora de início da descongelação deve ser ajustada para que CARVYKTI esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto. Depois de descongelado, o medicamento deve ser administrado imediatamente e a perfusão deve ser concluída no prazo de 2,5 horas.

- Antes da preparação de CARVYKTI, a identidade do doente deve ser confirmada correspondendo a identidade do doente com os dados de identificação do doente na cassette criogénica de CARVYKTI e na Ficha de Informação do Lote. O saco de perfusão de CARVYKTI não deve ser removido da cassette criogénica se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente em questão.
- Após a confirmação da identificação do doente, o saco de perfusão de CARVYKTI deve ser retirado da cassette criogénica.
- O saco de perfusão deve ser inspecionado para detetar quaisquer violações da integridade do recipiente, tais como ruturas ou fissuras antes e depois da descongelação. Não administrar se o saco estiver danificado e contactar a **Janssen-Cilag International NV**.

Descongelação

- O saco de perfusão deve ser colocado dentro de um saco de plástico vedado antes da descongelação.
- CARVYKTI deve ser descongelado a $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ utilizando um banho de água ou um dispositivo de descongelação a seco até não ser visível gelo no saco de perfusão. O tempo total desde o início até ao final da descongelação não deve ser superior a 15 minutos.
- O saco de perfusão deve ser retirado do saco de plástico vedado e limpo até estar seco. O conteúdo do saco de perfusão deve ser misturado suavemente para dispersar aglomerados de material celular. Se permanecerem visíveis aglomerados celulares, o conteúdo do saco deve continuar a ser misturado suavemente. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com uma mistura manual suave. CARVYKTI não pode ser pré-filtrado para outro recipiente, lavado, centrifugado e/ou ressuspenso num novo meio antes da perfusão.
- Após a descongelação, o medicamento não deve ser novamente congelado ou refrigerado.

Administração

- CARVYKTI destina-se apenas a uma única utilização autóloga.
- Antes da perfusão e durante o período de recuperação, assegure-se de que estão disponíveis para utilização tocilizumab e equipamento de emergência.
- Confirme a identidade do doente com os dados de identificação do doente no saco de perfusão de CARVYKTI e na Ficha de Informação do Lote. Não administre a perfusão de CARVYKTI se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente em questão.
- Após a descongelação, todo o conteúdo do saco de CARVYKTI deve ser administrado por perfusão intravenosa no prazo de 2,5 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), utilizando conjuntos de perfusão encaixados num filtro em linha. A perfusão demora, habitualmente, menos de 60 minutos.
- NÃO utilize um filtro de depleção leucocitária.
- Misture suavemente o conteúdo do saco durante a perfusão de CARVYKTI para dispersar os aglomerados celulares.
- Após a administração de todo o conteúdo do saco de produto, lave a linha de administração, incluindo o filtro em linha, com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para assegurar que todo o medicamento é administrado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com CARVYKTI (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.

Medidas a tomar em caso de exposição accidental

Em caso de exposição accidental, 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 CARVYKTI têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/22/1648/001

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

Data da primeira autorização: 25 de maio de 2022
Data da última renovação: 11 de março de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Legend Biotech USA, Inc.
1002 US Highway 202
Raritan, New Jersey 08869, EUA

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Bélgica

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Bélgica

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Bélgica

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Bélgica

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 no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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**

Programa de distribuição controlada e disponibilidade de tocilizumab

Para minimizar os riscos de SLC (incluindo LHH) e de neurotoxicidade (incluindo ICANS e outras neurotoxicidades) associados ao tratamento com CARVYKTI, o Titular da AIM irá assegurar que os centros que administram CARVYKTI são qualificados de acordo com o programa de distribuição controlada acordado:

- garantindo o acesso imediato no local a uma dose de tocilizumab, por doente, antes da perfusão de CARVYKTI. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma rutura listada no catálogo de rutura da Agência Europeia de Medicamentos, o Titular da AIM garantirá que estão disponíveis medidas alternativas ao tocilizumab no local adequadas para tratar a SLC.

CARVYKTI apenas pode ser fornecido a centros que sejam qualificados e apenas se os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de um doente tiverem concluído o programa educativo para profissionais de saúde.

Programa educacional: Antes do lançamento de CARVYKTI em cada Estado-Membro, o titular da AIM tem de concordar com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e formato dos materiais educacionais.

Programa educacional para profissionais de saúde

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde CARVYKTI seja comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam, dispensem e administrem CARVYKTI recebem orientações:

- para aumentar a consciencialização para a SLC (incluindo LHH) e a neurotoxicidade (incluindo ICANS e outras neurotoxicidades) e a respetiva monitorização, prevenção e gestão adequadas, incluindo a importância da disponibilidade no local de tocilizumab antes de tratar um doente.
- para fornecer informações relevantes de aconselhamento ao doente.
- sobre a notificação destas reações adversas graves associadas a CARVYKTI.
- antes de tratar um doente, para garantir que tocilizumab está disponível no local para cada doente; no caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma rutura

listada no catálogo de rutura da Agência Europeia de Medicamentos, garantir que estão disponíveis no local medidas alternativas adequadas para tratar a SLC.

- risco de neoplasia maligna secundária com origem mieloide e em células T.

Formação sobre manuseamento do medicamento

O Titular da AIM deve assegurar que todos os profissionais de saúde e outro pessoal envolvido no transporte, conservação, descongelação, preparação ou manuseamento de CARVYKTI recebem formação:

- para aumentar a consciencialização do risco potencial importante de diminuição da viabilidade das células devido a manuseamento ou preparação inapropriados do medicamento.
- para fornecer orientações sobre precauções a tomar antes do manuseamento ou administração de CARVYKTI (ou seja, como verificar o medicamento antes da administração, como descongelar e como administrar).

Programa educacional do doente

Para informar e explicar aos doentes:

- os riscos de SLC (incluindo LHH) e neurotoxicidade (incluindo ICANS e outras neurotoxicidades) associados a CARVYKTI e aumentar a consciencialização dos sintomas que necessitam de atendimento médico imediato.
 - a necessidade de terem sempre consigo o cartão de alerta do doente e partilhá-lo com qualquer profissional de saúde que preste cuidados (incluindo de emergência) para que o profissional de saúde possa contactar o profissional de saúde responsável pelo tratamento com células T-CAR.
- **Obrigações 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
Para melhor caracterizar a segurança e eficácia a longo prazo de CARVYKTI na população indicada com mieloma múltiplo em recaída e refratário, o Titular da AIM deve submeter os resultados de um estudo de seguimento a longo prazo para participantes tratados anteriormente com ciltacabtagene autoleucel.	junho de 2043
Para melhor caracterizar a segurança a longo prazo de CARVYKTI na população indicada com mieloma múltiplo em recaída e refratário, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de segurança pós-autorização observacional baseado num registo.	dezembro de 2042
Para melhor caracterizar a segurança a longo prazo de CARVYKTI na população indicada com mieloma múltiplo em recaída e refratário, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo observacional de segurança pós-autorização com base nos dados do doente, principalmente na região da UE.	dezembro de 2042

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RECIPIENTE EXTERIOR (CASSETE CRIOGÉNICA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersão para perfusão
ciltacabtagene autoleucel (células T CAR+ viáveis)

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

Este medicamento contém células de origem humana.

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-BCMA.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cryostor CS5 (contém dimetilsulfóxido)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

30 ml ou 70 ml de dispersão celular por saco.

Ver ficha de informação do Lote.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não irradiar.

Não utilizar um filtro de depleção leucocitária.

Não agitar.

Não refrigerar.

Identificar corretamente o destinatário pretendido e o produto.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$ na fase de vapor de azoto líquido.
Não descongelar o medicamento até utilizar.
Não voltar a congelar.

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 têm de 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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/22/1648/001

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

Lote
Nome do doente:
Data de nascimento do doente:
SEC:
ID do saco:
ID do pedido:

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.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersão para perfusão
ciltacabtagene autoleucel (células T CAR+ viáveis)
Apenas para utilização por via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

Lote
Nome do doente:
Data de nascimento do doente:
SEC:
ID do saco:
ID do pedido:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 ml ou 70 ml de dispersão celular por saco
Ver ficha de informação do Lote.

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.
Verificar a ID do doente

INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE INCLUÍDA EM CADA ENVIO PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersão para perfusão
ciltacabtagene autoleucel (células T CAR+ viáveis)

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

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-BCMA.
Este medicamento contém células de origem humana.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO

ID do saco:	
Peso do Doente (kg):	
Volume Total (ml):	
Dose de medicamento por saco:	

Uma cassette criogénica de alumínio com um saco de perfusão estéril embalado individualmente.

A dose-alvo é de $0,75 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis/kg de peso corporal (não excedendo 1×10^8 células T-CAR positivas viáveis).

Doentes com 100 kg e menos: $0,5 - 1 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis/kg de peso corporal.
Doentes com mais de 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ células T-CAR positivas viáveis (não baseado no peso).

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO E TENHA-O DISPONÍVEL NA PREPARAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE CARVYKTI

Apenas para utilização autóloga.

Não irradiar.

Não utilizar um filtro de depleção leucocitária.

Não agitar.

Não refrigerar.

Identificar corretamente o destinatário pretendido e o produto.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado ($\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$). Manter o saco de perfusão dentro da cassete criogénica de alumínio até estar pronto para descongelação e administração. Colocar o saco de perfusão dentro de um saco de plástico vedado antes de descongelar. Abrir o saco apenas após a descongelação. Após a descongelação, não voltar a congelar.

7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS DO LOTE

Fabricado por:	
Data de fabrico:	
Prazo de validade:	
País de destino:	

8. 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 têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

Lote:	
Primeiro Nome do Doente:	
Último Nome do Doente:	
Data de Nascimento do Doente:	
SEC:	
ID do pedido:	

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Bélgica

11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/22/1648/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersão para perfusão ciltacabtagene autoleucel (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 lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O médico ou enfermeiro irão dar-lhe um Cartão de Alerta do Doente que contém informação de segurança importante para si sobre o tratamento com CARVYKTI. Leia-o cuidadosamente e siga as instruções contidas no mesmo.
- Tenha sempre o Cartão de Alerta do Doente consigo e mostre-o sempre a qualquer médico ou enfermeiro que o observe ou se for ao hospital.

O que contém este folheto

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

1. O que é CARVYKTI e para que é utilizado

- CARVYKTI é um tipo de medicamento chamado “terapia celular geneticamente modificada” que é feita especialmente para si a partir dos seus próprios glóbulos brancos, chamados células T.
- CARVYKTI é utilizado para tratar doentes adultos com cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo. É administrado quando, pelo menos, um outro tratamento não funcionou.

Como funciona CARVYKTI

- Os glóbulos brancos retirados do seu sangue são modificados no laboratório para inserir um gene que lhes permite produzir uma proteína chamada recetor antigénico quimérico (CAR).
- O CAR consegue ligar-se a uma proteína específica na superfície das células do mieloma permitindo que os seus glóbulos brancos reconheçam e ataquem as células do mieloma.

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

Não pode receber CARVYKTI

- se tem alergia a qualquer componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a qualquer componente dos medicamentos que serão administrados para reduzir o número de glóbulos brancos no seu sangue (terapia de linfodepleção) antes do tratamento com CARVYKTI (ver também secção 3, Como é administrado CARVYKTI).

Se pensar que pode ter alergia, consulte o seu médico.

Advertências e precauções

Os doentes tratados com CARVYKTI podem desenvolver novos tipos de cancro. Houve notificações de doentes que desenvolveram cancro com início nas células do sangue, após tratamento com CARVYKTI e medicamentos semelhantes. Fale com o seu médico se sentir algum novo inchaço das glândulas (nódulos linfáticos) ou alterações na pele, tais como novas erupções ou caroços.

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado CARVYKTI se tiver:

- problemas atuais ou passados no seu sistema nervoso - como ataques, AVC, perda de memória nova ou agravada
- quaisquer problemas nos pulmões, coração ou tensão arterial (baixa ou elevada)
- problemas no fígado ou nos rins.
- sinais ou sintomas de doença do enxerto contra o hospedeiro. Isto acontece quando as células transplantadas atacam o seu organismo, causando sintomas como erupção na pele, náuseas, vômitos, diarreia e fezes com sangue.

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado CARVYKTI se alguma das situações referidas acima se aplica a si (ou se tiver dúvidas).

Análises e exames

Antes de lhe ser administrado CARVYKTI o seu médico irá:

- verificar os níveis de células sanguíneas no seu sangue
- examinar os seus pulmões, coração e tensão arterial
- procurar sinais de infeção - qualquer infeção será tratada antes de receber CARVYKTI
- verificar se o seu cancro está a piorar
- verificar a presença de infeção por hepatite B, hepatite C ou VIH
- verificar se recebeu alguma vacina nas últimas 6 semanas ou se planeia receber alguma nos próximos meses.

Depois do tratamento com CARVYKTI o seu médico irá:

- verificar regularmente o seu sangue, uma vez que o número de células sanguíneas ou outros componentes do sangue pode diminuir.

Informe imediatamente o seu médico se tiver febre, arrepios ou quaisquer sinais ou sintomas de uma infeção, sentir cansaço ou tiver nódos negros ou hemorragias.

Esteja atento a efeitos indesejáveis graves

Existem efeitos indesejáveis graves que terá de comunicar imediatamente ao seu médico ou enfermeiro e que podem exigir que receba atendimento médico imediato. Consulte a secção 4 em “Efeitos indesejáveis graves”.

Crianças e adolescentes

CARVYKTI não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois o medicamento não foi estudado neste grupo etário e desconhece-se se é seguro e eficaz.

Outros medicamentos e CARVYKTI

Antes de lhe ser administrado CARVYKTI, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar:

- medicamentos que enfraqueçam o seu sistema imunitário, tais como corticosteroides.

Estes medicamentos podem interferir com o efeito de CARVYKTI.

Vacinas e CARVYKTI

Não pode receber determinadas vacinas designadas por vacinas vivas:

- nas 6 semanas antes de lhe ser administrado o ciclo curto de quimioterapia (chamada quimioterapia de linfodepleção) para preparar o seu organismo para as células de CARVYKTI.
- após o tratamento com CARVYKTI, enquanto o seu sistema imunitário está a recuperar.

Fale com o seu médico se precisar de receber alguma vacina.

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 deve-se ao facto de os efeitos de CARVYKTI em mulheres grávidas ou a amamentar não serem conhecidos.
- CARVYKTI pode prejudicar o feto ou a criança amamentada.

Se está grávida ou pensa que pode estar grávida após o tratamento com CARVYKTI, fale com o seu médico imediatamente.

Terá de realizar um teste de gravidez antes de o tratamento começar. CARVYKTI apenas deve ser administrado se os resultados mostrarem que não está grávida.

Se tiver recebido tratamento com CARVYKTI, deve discutir quaisquer planos de futuras gravidezes com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de ferramentas ou máquinas

CARVYKTI pode afetar gravemente a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas, provocando efeitos indesejáveis que podem causar-lhe:

- cansaço
- problemas de equilíbrio e coordenação
- confusão, fraqueza ou tonturas.

Não conduza, nem utilize ferramentas nem máquinas durante, pelo menos, 8 semanas depois de receber CARVYKTI e se estes sintomas regressarem.

CARVYKTI contém dimetilsulfóxido (DMSO) e canamicina

Este medicamento contém DMSO (uma substância utilizada para preservar células congeladas) e pode conter vestígios de canamicina (um antibiótico “aminoglicosídeo”), podendo ambos, por vezes, causar reações alérgicas. O seu médico irá monitorizá-lo(a) quanto a sinais de uma possível reação alérgica.

3. Como é administrado CARVYKTI

CARVYKTI ser-lhe-á sempre administrado por um profissional de saúde num centro de tratamento qualificado.

Produzir CARVYKTI a partir das suas próprias células sanguíneas

CARVYKTI é produzido a partir dos seus próprios glóbulos brancos. As suas células sanguíneas serão colhidas para preparar o seu medicamento.

- O seu médico irá retirar algum do seu sangue utilizando um cateter (tubo) colocado na sua veia.
- Alguns dos seus glóbulos brancos são separados do seu sangue - o restante sangue é reintroduzido na sua veia. Este processo chama-se “leucaferese”.
- Este processo pode demorar de 3 a 6 horas e poderá ter de ser repetido.
- Os seus glóbulos brancos são enviados para o centro de fabrico onde são modificados para produzir CARVYKTI. Este processo demora cerca de 4 semanas.
- Enquanto CARVYKTI é produzido, poderá receber outros medicamentos para tratar o seu mieloma múltiplo para que não piore.

Medicamentos administrados antes do tratamento com CARVYKTI

Alguns dias antes - ser-lhe-á administrado um tratamento chamado “terapia de linfodepleção” para preparar o seu organismo para receber CARVYKTI. Este tratamento reduz o número de glóbulos brancos no seu sangue, para que os glóbulos brancos geneticamente modificados de CARVYKTI possam multiplicar-se quando forem reintroduzidos no seu corpo.

30 a 60 minutos antes - poderá receber outros medicamentos. Estes poderão incluir:

- Anti-histamínicos para uma reação alérgica - como difenidramina
- medicamentos para a febre - como o paracetamol.

O seu médico ou enfermeiro irá verificar cuidadosamente se o tratamento com CARVYKTI que lhe é administrado é proveniente dos seus próprios glóbulos brancos.

Como é administrado CARVYKTI

CARVYKTI é um tratamento administrado uma única vez. Não lhe será administrado novamente.

- O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe CARVYKTI por uma perfusão na sua veia. Isto designa-se por “perfusão intravenosa” e habitualmente demora menos de 60 minutos.

CARVYKTI é a versão geneticamente modificada dos seus glóbulos brancos.

- O seu profissional de saúde que manuseia CARVYKTI tomará precauções adequadas para prevenir a possibilidade de transferência de doenças infecciosas.
- Irá também seguir as orientações locais para limpar ou eliminar qualquer material que tenha estado em contacto com CARVYKTI.

Após a administração de CARVYKTI

- Faça planos para ficar próximo do hospital onde recebeu o tratamento durante, pelo menos, 4 semanas depois de lhe ser administrado CARVYKTI.
 - Terá de regressar ao hospital todos os dias durante, pelo menos, 14 dias depois de lhe ser administrado CARVYKTI. Isto é para que o seu médico possa verificar se o tratamento está a funcionar e tratá-lo(a) se tiver quaisquer efeitos indesejáveis. Se desenvolver efeitos indesejáveis graves, poderá ter de ficar no hospital até que os seus efeitos indesejáveis estejam controlados e seja seguro para si sair.
 - Se faltar a alguma consulta, contacte o seu médico ou centro de tratamento qualificado assim que possível para agendar uma nova consulta.
- Ser-lhe-á pedido que se inscreva num registo durante, pelo menos, 15 anos para monitorizar a sua saúde e permitir compreender melhor os efeitos a longo prazo de CARVYKTI.
- Ter CARVYKTI no seu sangue pode fazer com que alguns testes comerciais ao VIH apresentem incorretamente um resultado positivo ao VIH, embora possa estar negativo(a) ao VIH.
- Não doe sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante depois de ter recebido CARVYKTI.

4 Efeitos indesejáveis possíveis

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

CARVYKTI pode causar efeitos indesejáveis que podem ser graves ou potencialmente fatais.

Efeitos indesejáveis graves

Procure ajuda médica imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves que poderão ser graves e podem ser fatais.

- Uma reação imunitária grave conhecida como “síndrome de libertação de citocinas (SLC)”, da qual alguns dos sinais incluem:

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

- arrepios, febre (38 °C ou mais),
- batimento cardíaco acelerado, dificuldade em respirar,
- tensão arterial baixa, que pode causar tonturas ou vertigens.

- Efeitos no seu sistema nervoso, sintomas que podem ocorrer dias ou semanas depois de receber a perfusão e podem ser subtis, inicialmente. Alguns destes sintomas podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada “síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes” (ICANS) ou podem ser sinais e sintomas de parkinsonismo:

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

- Sentir-se confuso(a),
- estado de alerta diminuído, desorientação, ansiedade, perda de memória,
- dificuldade em falar ou fala arrastada,
- movimentos mais lentos, alterações na escrita

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- perda de coordenação, afetando o movimento e o equilíbrio,
- dificuldade em ler, escrever e compreender palavras,
- alterações da personalidade, que podem incluir estar menos falador, desinteresse em atividades e redução da expressão facial

- CARVYKTI pode aumentar o risco de infecções potencialmente fatais que podem levar à morte.

Se notar qualquer um dos efeitos indesejáveis acima, procure ajuda médica imediatamente.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis estão indicados abaixo. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis.

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

- infecção no nariz, seios nasais ou garganta (uma constipação)
- infecção bacteriana
- tosse, falta de ar
- pneumonia (infecção nos pulmões)
- infecção viral
- dor de cabeça
- problemas de sono
- dor, incluindo dor nos músculos e nas articulações
- inchaço causado pela acumulação de fluidos no corpo
- sentir-se muito cansado
- náuseas (sensação de enjoo), diminuição do apetite, prisão de ventre, vômitos, diarreia
- problemas com movimentos, incluindo contrações musculares, tensão muscular
- lesões nos nervos que podem causar formiguelo, dormência, dor ou perda da sensação de dor
- baixos níveis de anticorpos chamados imunoglobulinas no sangue - que pode levar a infecções
- baixo nível de oxigénio no sangue causando falta de ar, tosse, dor de cabeça e confusão mental
- tensão arterial aumentada
- sangramento, que pode ser grave, chamado uma “hemorragia”
- análises ao sangue anormais indicando:
 - baixo número de glóbulos brancos (incluindo neutrófilos e linfócitos)
 - baixos níveis de “plaquetas” (células que ajudam o sangue a coagular) e glóbulos vermelhos
 - baixos níveis de cálcio, sódio, potássio, magnésio, fosfato no sangue
 - baixos níveis de “albumina”, um tipo de proteína no sangue
 - problemas na coagulação sanguínea
 - aumento dos níveis de uma proteína chamada “ferritina” no sangue
 - aumento dos níveis de enzimas no sangue chamadas “gama-glutamyltransferase” e “transaminases”

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos), que pode correr com infecção e febre

- gastroenterite (inflamação do estômago e dos intestinos), enterocolite imunomediada
- dor de estômago
- infecção do trato urinário
- infecção fúngica
- aumento do número de um tipo de glóbulo branco (linfócitos)
- infecção grave em todo o corpo (sépsis)
- insuficiência renal
- batimento cardíaco anormal
- reação imunitária grave envolvendo as células sanguíneas - pode levar a um aumento do fígado e do baço, denominada “linfohistiocitose hemofagocítica”
- reação relacionada com a perfusão: sintomas como mal-estar no peito, sensação de calor, dor no peito não relacionada com o coração, febre e afrontamento
- uma situação grave em que há saída de líquido dos vasos sanguíneos para os tecidos corporais, chamada “síndrome de transudação capilar”
- aumento dos níveis de uma enzima no sangue chamada “fosfatase alcalina”
- tremor muscular
- fraqueza muscular ligeira causada por lesões nos nervos
- confusão mental grave
- dormência facial, dificuldade em mover os músculos da face e os olhos
- alto nível de “bilirrubina” no sangue
- coágulo sanguíneo
- erupção cutânea
- aumento do nível de uma proteína chamada “proteína C reativa” no sangue que pode indicar uma infecção ou inflamação
- um novo tipo de cancro com início nas células do sangue, incluindo as células da medula óssea

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- formiguelo, dormência e dor nas mãos e pés, dificuldade em andar, fraqueza nas pernas e/ou braços e dificuldade em respirar
- um novo tipo de cancro com início num tipo de glóbulos brancos denominados células T (neoplasia maligna secundária com origem em células T)

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis indicados acima. Não tente tratar os seus sintomas com medicamentos por si próprio(a).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. 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 CARVYKTI

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do recipiente e no saco de perfusão após “VAL”.

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido ($\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$) até à descongelação para ser utilizado.

Não voltar a congelar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CARVYKTI

A substância ativa é ciltacabtagene autoleucel.

Cada saco de perfusão de CARVYKTI contém dispersão celular de ciltacabtagene autoleucel com $3,2 \times 10^6$ a 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis suspensas numa solução criopreservada.

Um saco de perfusão contém 30 ml ou 70 ml de dispersão para perfusão.

Os outros componentes são uma solução (Cryostor CS5) utilizada para preservar células congeladas (ver secção 2, CARVYKTI contém DMSO e canamicina).

Este medicamento contém células humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de CARVYKTI e conteúdo da embalagem

CARVYKTI é uma dispersão celular para perfusão incolor a branca, incluindo tonalidades de branco, amarelo e cor-de-rosa, de 30 ml ou 70 ml, fornecida num saco de perfusão de 50 ml ou de 250 ml, respetivamente, embalado individualmente numa cassete criogénica de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Suzanne Tassierstraat 8
9052, Ghent
Bélgica

Janssen Pharmaceutica NV
Technologiepark-Zwijnaarde 73
9052, Ghent
Bélgica

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: 0800 242 42 42

info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

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

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

CARVYKTI não deve ser irradiado, uma vez que a irradiação pode inativar o medicamento.

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

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

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

CARVYKTI tem de ser mantido permanentemente a uma temperatura $\leq -120^{\circ}\text{C}$, até que o conteúdo do saco seja descongelado para perfusão.

Preparação antes da administração

O tempo de descongelação de CARVYKTI e a perfusão devem ser coordenados; a hora da perfusão deve ser confirmada antecipadamente e a hora de início da descongelação deve ser ajustada para que CARVYKTI esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto. Depois de descongelado, o medicamento deve ser administrado imediatamente e a perfusão deve ser concluída no prazo de 2,5 horas.

- Antes da preparação de CARVYKTI, a identidade do doente deve ser confirmada correspondendo a identidade do doente com os dados de identificação do doente na cassette criogénica de CARVYKTI e na Ficha de Informação do Lote. O saco de perfusão de CARVYKTI não deve ser removido da cassette criogénica se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente em questão.
- Após a confirmação da identificação do doente, o saco de perfusão de CARVYKTI deve ser retirado da cassette criogénica.
- O saco de perfusão deve ser inspecionado para detetar quaisquer violações da integridade do recipiente, tais como ruturas ou fissuras antes e depois da descongelação. Não administrar se o saco estiver danificado e contactar a **Janssen-Cilag International NV**.

Descongelação

- O saco de perfusão deve ser colocado dentro de um saco de plástico vedado antes da descongelação.
- CARVYKTI deve ser descongelado a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ utilizando um banho de água ou um dispositivo de descongelação a seco até não ser visível gelo no saco de perfusão. O tempo total desde o início até ao final da descongelação não deve ser superior a 15 minutos.
- O saco de perfusão deve ser retirado do saco de plástico vedado e limpo até estar seco. O conteúdo do saco de perfusão deve ser misturado suavemente para dispersar aglomerados de material celular. Se permanecerem visíveis aglomerados celulares, o conteúdo do saco deve continuar a ser misturado suavemente. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com uma mistura manual suave. CARVYKTI não pode ser pré-filtrado para outro recipiente, lavado, centrifugado e/ou ressuspenso num novo meio antes da perfusão.
- Após a descongelação, o medicamento não deve ser novamente congelado ou refrigerado.

Administração

- CARVYKTI destina-se apenas a uma única utilização autóloga.
- Antes da perfusão e durante o período de recuperação, assegure-se de que estão disponíveis para utilização tocilizumab e equipamento de emergência. No caso excecional em que tocilizumab não esteja disponível devido a uma rutura listada no catálogo de rutura da Agência Europeia de Medicamentos, é necessário assegurar que estão disponíveis no local medidas alternativas ao tocilizumab adequadas para tratar a SLC.
- Confirme a identidade do doente com os dados de identificação do doente no saco de perfusão de CARVYKTI e na Ficha de Informação do Lote. Não administre a perfusão de CARVYKTI se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente em questão.
- Após a descongelação, todo o conteúdo do saco de CARVYKTI deve ser administrado por perfusão intravenosa no prazo de 2,5 horas à temperatura ambiente (20°C a 25°C), utilizando conjuntos de perfusão encaixados num filtro em linha. A perfusão demora habitualmente menos de 60 min.
- NÃO utilize um filtro de depleção leucocitária.
- Misture suavemente o conteúdo do saco durante a perfusão de CARVYKTI para dispersar os aglomerados celulares.
- Após a administração de todo o conteúdo do saco de produto, lave a linha de administração, incluindo o filtro em linha, com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para assegurar que todo o medicamento é administrado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com CARVYKTI (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.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

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

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para ciltacabtagene autoleucel, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis de ensaio(s) clínico(s) e notificações espontâneas, incluindo numa relação temporal próxima, o PRAC considera que é, pelo menos, uma possibilidade razoável existir uma relação causal entre ciltacabtagene autoleucel e **reações relacionadas com a perfusão**. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm ciltacabtagene autoleucel deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a ciltacabtagene autoleucel, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém ciltacabtagene autoleucel se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.