

▼ 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

Tecartus 0,4 – 2×10^8 células dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) é um medicamento à base de células autólogas geneticamente modificadas que contém células T transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor retroviral que expressa um recetor antigénico quimérico (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR) anti-CD19 composto por um fragmento murino variável de cadeia única (scFv) anti-CD19 ligado ao domínio coestimulador CD28 e ao domínio sinalizador CD3-zeta.

2.2. Composição qualitativa e quantitativa

Linfoma de células do manto

Cada saco de perfusão de Tecartus específico do doente contém brexucabtagene autoleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viáveis). O medicamento é acondicionado num saco de perfusão que contém, no global, uma dispersão celular para perfusão com uma dose alvo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), com um máximo de 2×10^8 células T CAR anti-CD19 positivas viáveis, suspensa numa solução de Cryostor CS10.

Cada saco de perfusão contém aproximadamente 68 ml de dispersão para perfusão.

Leucemia linfoblástica aguda

Cada saco de perfusão de Tecartus específico do doente contém brexucabtagene autoleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viáveis). O medicamento é acondicionado num saco de perfusão que contém, no global, uma dispersão celular para perfusão com uma dose alvo de 1×10^6 células T CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal, com um máximo de 1×10^8 células T CAR anti-CD19 positivas viáveis, suspensa numa solução de Cryostor CS10.

Cada saco de perfusão contém aproximadamente 68 ml de dispersão para perfusão.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 300 mg de sódio.

Cada dose contém 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por mililitro de Tecartus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão de cor branca a vermelha, transparente a opaca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Linfoma de células do manto

Tecartus é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Leucemia linfoblástica aguda

Tecartus é indicado para o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária.

4.2 Posologia e modo de administração

Tecartus tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação em administração e na gestão de doentes tratados com Tecartus. Antes da perfusão, tem de haver disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização no caso de síndrome de libertação de citocinas (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 excepcional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.

Posologia

Tecartus destina-se apenas para utilização autóloga (ver secção 4.4).

Linfoma de células do manto

O tratamento consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T CAR positivas viáveis num recipiente. A dose-alvo é de 2×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), com um máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg.

Recomenda-se a perfusão de Tecartus 3 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária para doentes com LCM. A disponibilidade do tratamento tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.

Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária) para doentes com LCM

- Tem de ser administrado, antes da perfusão de Tecartus, um regime de quimioterapia de depleção linfocitária, composto por 500 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina. Os dias recomendados são o 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Tecartus.

Leucemia linfoblástica aguda

O tratamento consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T CAR positivas viáveis num recipiente. A dose-alvo é de 1×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de 1×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg.

Recomenda-se a perfusão de Tecartus 2 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária para doentes com LLA. A disponibilidade do tratamento tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.

Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária) para doentes com LLA

Tem de ser administrado, antes da perfusão de Tecartus, um regime de quimioterapia de depleção linfocitária, composto por 900 mg/m² de ciclofosfamida ao longo de 60 minutos. É recomendado que este seja administrado no 2.º dia anterior à perfusão de Tecartus. Tem de ser administrado, antes da perfusão de Tecartus, 25 mg/m² de fludarabina ao longo de 30 minutos. Os dias recomendados são o 4.º, 3.º e 2.º dia anteriores à perfusão de Tecartus.

Linfoma de células do manto e leucemia linfoblástica aguda

Pré-medicação

- Para minimizar a ocorrência potencial de reações agudas à perfusão, recomenda-se que os doentes sejam pré-medicados com 500 mg a 1000 mg de paracetamol por via oral e com 12,5 mg a 25 mg de difenidramina por via intravenosa ou oral (ou equivalente), cerca de 1 hora antes da perfusão.
- Não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos (ver secção 4.5).

Monitorização antes da perfusão

- Em alguns grupos de doentes em risco, poderá ser indicado um adiamento da perfusão de Tecartus (ver secção 4.4 - Motivos para adiar o tratamento).

Monitorização após a perfusão

- Os doentes têm de ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos.
- Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com o critério do médico.
- Os doentes têm de ser instruídos a manterem-se nas proximidades (a menos de 2 horas de distância) de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

Populações especiais

Idosos

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

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

Não existe experiência no fabrico de Tecartus para doentes com um teste positivo para o VIH, infeção ativa por VHB ou infeção ativa por VHC. Por conseguinte, a relação benefício-risco ainda não foi estabelecida nesta população.

População pediátrica

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

Modo de administração

Tecartus destina-se a ser administrado apenas por via intravenosa.

Tecartus não pode ser irradiado. NÃO utilize um filtro de leucodepleção.

Antes da administração, tem de se confirmar que a identidade do doente (ID) corresponde à informação única do doente indicada na cassete e saco de perfusão de Tecartus.

Administração

- Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.
- Tem de estar disponível tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de monitorização. No caso excepcional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.
- Apenas para utilização autóloga, confirme que a ID do doente corresponde aos identificadores do doente indicados no saco de Tecartus.
- Assim que a linha tiver sido preparada, perfunda a totalidade do conteúdo do saco de Tecartus num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.

Para instruções detalhadas de preparação, administração, exposição acidental e eliminação de Tecartus, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

Têm de ser tidas em consideração as contraindicações da quimioterapia de depleção linfocitária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada baseados em células. Para assegurar a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número de lote do medicamento administrado e o nome do doente tratado têm de ser mantidos por um período de 30 anos.

Utilização autóloga

Tecartus destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Antes da perfusão, a identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de perfusão e cassete de Tecartus. Não perfunda Tecartus se a informação indicada no rótulo específico do doente da cassete não corresponder à identidade do doente em questão.

Gerais

Têm de ser tidas em consideração as advertências e precauções relativas à quimioterapia de depleção linfocitária.

Monitorização após a perfusão

Os doentes têm de ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos. Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

Aconselhe os doentes a manterem-se nas proximidades de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e a procurarem imediatamente assistência médica

caso ocorram sinais ou sintomas de SLC ou reações adversas neurológicas. Tem de ser considerada a monitorização dos sinais vitais e do funcionamento dos órgãos consoante a gravidade da reação.

Motivos para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Tecartus, a perfusão tem de ser adiada se o doente apresentar alguma das seguintes condições:

- Reações adversas graves não resolvidas (em especial reações pulmonares, reações cardíacas ou hipotensão), incluindo as decorrentes de quimioterapias anteriores.
- Infecção ativa não controlada ou doença inflamatória ativa.
- Doença de enxerto contra hospedeiro (DEcH) ativa.

Em alguns casos, o tratamento pode ser adiado após a administração do regime de quimioterapia de depleção linfocitária. Se a perfusão for adiada por mais de 2 semanas após o doente ter recebido a quimioterapia de depleção linfocitária, este regime tem de ser administrado novamente (ver secção 4.2).

Testes serológicos

O rastreio de VHB, VHC e VIH tem de ser realizado antes de se efetuar a colheita das células para o fabrico de Tecartus (ver secção 4.2).

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Tecartus não podem doar sangue, órgãos, tecidos, nem células para transplante.

Linfoma do sistema nervoso central (SNC) ativo

Não existe experiência na utilização deste medicamento em doentes com linfoma do SNC ativo, definido como metástases no cérebro confirmadas por exame imagiológico. Na LLA, doentes assintomáticos que apresentavam, no máximo, doença no SNC de nível 2 (definida como leucócitos < 5/ μ l no líquido cefalorraquidiano com presença de linfoblastos) sem alterações neurológicas clinicamente evidentes foram tratados com Tecartus; no entanto, os dados são limitados nesta população. Por conseguinte, a relação benefício-risco de Tecartus não foi estabelecida nestas populações.

Doenças concomitantes

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

Síndrome de libertação de citocinas

Quase todos os doentes apresentaram algum grau de SLC. A ocorrência de SLC grave, que pode ser fatal, foi observada com Tecartus, com tempo mediano até ao início de 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias). Os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas destes acontecimentos, tais como febre alta, hipotensão, hipoxia, arrepios, taquicardia e cefaleia (ver secção 4.8). A SLC deve ser gerida segundo o critério do médico, com base na manifestação clínica do doente e de acordo com o algoritmo de gestão da SLC indicado na Tabela 1.

O diagnóstico de SLC requer a exclusão de causas alternativas de resposta inflamatória sistémica, incluindo infeção.

Gestão da síndrome de libertação de citocinas associada a Tecartus

Tem de haver disponível no centro para administração, pelo menos, uma dose de tocilizumab, um inibidor do recetor da interleucina 6 (IL-6), por doente antes da perfusão de Tecartus. 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 se se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, o centro de tratamento tem que ter acesso a medidas alternativas apropriadas para o tratamento de SLC em vez de tocilizumab.

Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria de alguns dos sintomas de SLC experienciados por doentes tratados com Tecartus. Estes incluem a utilização de tocilizumab ou tocilizumab e corticosteroides, tal como resumido na Tabela 1. Os doentes que tiverem SLC de Grau 2 ou superior (p. ex., hipotensão, ausência de resposta a fluidos ou hipoxia que requer oxigenação suplementar) têm de ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Nos doentes que tiverem SLC grave, considere realizar um ecocardiograma para avaliar a função cardíaca. Nos casos de SLC grave ou potencialmente fatal, considere terapêutica de suporte em cuidados intensivos.

É conhecida a associação entre a SLC e a insuficiência orgânica (p. ex., insuficiência hepática, renal, cardíaca e pulmonar). Além disso, a SLC pode levar ao agravamento de patologias orgânicas subjacentes. Os doentes com disfunção cardíaca clinicamente significativa têm de ser geridos seguindo a abordagem padrão de cuidados ao doente crítico e devem ser consideradas medidas como a ecocardiografia. Em alguns casos, a síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) podem ocorrer em contexto da SLC.

Em doentes com SLC grave ou que não responde ao tratamento, deve ser considerada a avaliação de linfo-histiocitose hemofagocítica/síndrome de ativação macrofágica (LHH/SAM).

Tecartus continua a expandir-se e persiste após a administração de tocilizumab e corticosteroides. Os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) não são recomendados para o tratamento da SLC associada ao Tecartus.

Tabela 1 Classificação de SLC e orientações de gestão

Grau de SLC (a)	Tocilizumab	Corticosteroides
Grau 1 Os sintomas requerem apenas o tratamento sintomático (p. ex. febre, náuseas, fadiga, cefaleia, mialgia, mal-estar geral).	Caso não existam melhorias após 24 horas, administrar 8 mg/kg de tocilizumab por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg).	N/A

Grau de SLC (a)	Tocilizumab	Corticosteroides
<p>Grau 2 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada. Necessidade de oxigénio inferior a 40% de concentração de oxigénio inalado (FiO₂) ou hipotensão que responde a fluidos ou a dose baixa de um vasopressor ou toxicidade orgânica de Grau 2 (b).</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab (c) por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir a administração de tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, na ausência de resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento de oxigénio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses, caso não existam melhorias clínicas dos sinais e sintomas de SLC ou, caso não haja resposta à segunda dose ou a doses subsequentes de tocilizumab, considerar medidas alternativas para o tratamento de SLC. Se ocorrer melhoria, parar a administração de tocilizumab.</p>	<p>Se não ocorrerem melhorias 24 horas após o início de tocilizumab, gerir conforme Grau 3. Se ocorrer melhoria, efetuar a redução gradual dos corticosteroides e gerir conforme Grau 1.</p>
<p>Grau 3 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção agressiva. Necessidade de oxigénio igual ou superior a 40% de FiO₂ ou hipotensão a necessitar de dose elevada/vários vasopressores ou toxicidade orgânica de Grau 3 ou aumento das transaminases de Grau 4.</p>	<p>Conforme Grau 2</p>	<p>Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou o equivalente de dexametasona (p. ex. 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas) até que o acontecimento seja de Grau 1 e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhoria, tratar como Grau 2. Se não melhorar, tratar como Grau 4.</p>
<p>Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Necessidade de ventilação mecânica ou hemodiálise venovenosa contínua ou toxicidade orgânica de Grau 4 (excluindo aumento das transaminases).</p>	<p>Conforme Grau 2</p>	<p>Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias. Se ocorrer melhoria, efetuar a redução gradual dos corticosteroides e tratar como Grau 3. Se não ocorrer melhoria, considerar a utilização de imunossuppressores alternativos.</p>

N/A = não disponível/não aplicável

(a) Lee *et al.* 2014.

(b) Consultar a Tabela 2 para a gestão de reações adversas neurológicas.

(c) Consultar o resumo das características do medicamento de tocilizumab para mais informações.

Reações adversas neurológicas

Foram observadas reações adversas neurológicas graves, também conhecidas como síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), em doentes tratados com Tecartus, que podiam ser fatais ou potencialmente fatais. O tempo mediano até ao início foi de 7 dias (intervalo: 1 a 262 dias) após a perfusão de Tecartus (ver secção 4.8).

Os doentes que tiverem toxicidade neurológica/ICANS de Grau 2 ou superior têm de ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Administre terapêutica de suporte intensiva nos casos de toxicidade neurológica/ICANS grave ou potencialmente fatal. Deve ser considerada a administração de anticonvulsivantes não sedativos, conforme clinicamente indicado para

reações adversas de Grau 2 ou superior. Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria das reações adversas neurológicas apresentadas por doentes tratados com Tecartus. Estes incluem a utilização de tocilizumab (se SLC concomitante) e/ou corticosteroides para reações adversas neurológicas moderadas, graves ou potencialmente fatais, tal como resumido na Tabela 2.

Tabela 2 Classificação de reação adversa neurológica/ICANS e orientações de gestão

Classificação	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 2	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Se não ocorrer melhoria no período de 24 horas após o início de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhoria, parar a administração de tocilizumab. Se não ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 3.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior. Se ocorrer melhoria, efetuar a redução gradual dos corticosteroides.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 3	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Em adição, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhoria, parar a administração de tocilizumab e tratar conforme o Grau 2. Se ainda assim não ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 4.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se não melhorar, tratar como Grau 4.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 4	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia com a primeira dose de tocilizumab e continuar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante mais 2 dias. Se ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 3. Se não ocorrer melhoria, considerar a utilização de imunossuppressores alternativos.	Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias. Se ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 3. Se não ocorrer melhoria, considerar a utilização de imunossuppressores alternativos.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	

Infeções e neutropenia febril

Foram observadas muito frequentemente infeções graves, que podiam ser potencialmente fatais, em doentes tratados com Tecartus (ver secção 4.8).

Os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes, durante e após a perfusão, e tratados de forma apropriada. Têm de ser administrados antibióticos profiláticos de acordo com as orientações padrão da instituição.

Foi observada neutropenia febril em doentes após a perfusão com Tecartus (ver secção 4.8) e pode ocorrer concomitantemente com SLC. No caso de neutropenia febril, avalie se existe infeção e trate com antibióticos de largo espetro, fluidos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

Em doentes imunodeprimidos, foram notificados casos de infeções oportunistas potencialmente fatais e fatais, incluindo infeções fúngicas disseminadas e reativação viral (p. ex., HHV-6 e leucoencefalopatia multifocal progressiva). Deve ser considerada a possibilidade destas infeções em doentes com acontecimentos neurológicos e têm de ser realizadas avaliações diagnósticas apropriadas.

Reativação viral

Em doentes tratados com medicamentos direcionados contra as células B, pode ocorrer a reativação viral, p. ex. do vírus da hepatite B (VHB), podendo levar a hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Citopenias prolongadas

Os doentes podem apresentar citopenias durante várias semanas após a quimioterapia de depleção linfocitária e a perfusão de Tecartus, tendo estas de ser geridas de acordo com as orientações padrão. Ocorreram muito frequentemente citopenias prolongadas de Grau 3 ou superior após a perfusão de Tecartus, incluindo trombocitopenia, neutropenia e anemia (ver secção 4.8). As contagens de células sanguíneas dos doentes têm de ser monitorizadas após a perfusão de Tecartus.

Hipogamaglobulinemia

Pode ocorrer aplasia das células B, originando hipogamaglobulinemia, em doentes tratados com Tecartus. Observou-se muito frequentemente a ocorrência de hipogamaglobulinemia em doentes tratados com Tecartus (ver secção 4.8). A hipogamaglobulinemia predispõe a ocorrência de infeções nos doentes. Os níveis de imunoglobulina têm de ser monitorizados após o tratamento com Tecartus e geridos utilizando medidas preventivas de infeção, antibióticos profiláticos e terapêutica de substituição de imunoglobulina no caso de infeções recorrentes, de acordo com as orientações padrão.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao DMSO ou à gentamicina residual no Tecartus.

Neoplasias malignas secundárias

Os doentes tratados com Tecartus podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Os doentes têm de ser monitorizados ao longo da vida quanto ao aparecimento de neoplasias malignas secundárias. No caso de ocorrência de uma neoplasia maligna secundária, contacte a empresa para obter instruções sobre a recolha de amostras do doente para a realização de testes.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Tem sido ocasionalmente observada SLT, que pode ser grave. Para minimizar o risco de SLT, os doentes com níveis elevados de ácido úrico ou com carga tumoral elevada devem ser tratados com alopurinol, ou com uma profilaxia alternativa, antes da perfusão com Tecartus. Os sinais e sintomas de SLT têm de ser monitorizados e os acontecimentos geridos de acordo com as orientações padrão.

Transplante prévio de células estaminais (DEcH)

Não é recomendada a administração do tratamento nos doentes submetidos a transplante de células estaminais alogénico e que apresentem DEcH ativa aguda ou crónica devido ao potencial risco de agravamento da DEcH associada a Tecartus.

Tratamento prévio com terapêutica anti-CD19

Tecartus não é recomendado se os doentes tiverem uma recidiva com doença CD19 negativa após a terapêutica anti-CD19 prévia.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém 300 mg de sódio por perfusão, equivalente a 15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Seguimento a longo prazo

É esperado que os doentes sejam incluídos e seguidos num registo, para melhor compreensão da segurança e da eficácia a longo prazo de Tecartus.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A utilização profilática de corticosteroides sistémicos pode interferir com a atividade de Tecartus. Assim, não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos antes da perfusão (ver secção 4.2).

A administração de corticosteroides, de acordo com as orientações de gestão da toxicidade, não influencia a expansão e persistência das células T CAR.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas de agentes virais vivos durante ou após o tratamento com Tecartus não foi estudada. Como medida de precaução, não é recomendada a administração com vacinas de agentes virais vivos durante, pelo menos, 6 semanas antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária, durante o tratamento com Tecartus e até à recuperação do sistema imunitário após o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Tem de ser verificado o estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com Tecartus.

Consulte as informações de prescrição da quimioterapia de depleção linfocitária para obter informações sobre a necessidade de métodos contraceptivos eficazes em doentes a receber quimioterapia de depleção linfocitária.

Os dados de exposição são insuficientes para fornecer uma recomendação sobre a duração da contraceção após o tratamento com Tecartus.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Tecartus em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento embrionário com Tecartus para avaliar se este poderá provocar lesões fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

Desconhece-se se Tecartus tem o potencial de ser transferido para o feto. Com base no mecanismo de ação, se as células transduzidas atravessarem a placenta, podem causar toxicidade fetal, incluindo linfocitopenia de células B. Deste modo, não se recomenda a administração de Tecartus em mulheres grávidas nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres grávidas têm de ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Tecartus tem de ser discutida com o médico assistente.

Tem de ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulina e de células B em recém-nascidos de mães tratadas com Tecartus.

Amamentação

Desconhece-se se Tecartus é excretado no leite humano ou transferido para a criança amamentada. As mulheres a amamentar têm de ser informadas do risco potencial para a criança amamentada.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre o efeito de Tecartus na fertilidade. Os efeitos sobre a fertilidade feminina e masculina não foram avaliados em estudos com animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Devido ao potencial de acontecimentos neurológicos, incluindo alteração do estado mental ou convulsões, os doentes não podem conduzir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante, pelo menos, 8 semanas após a perfusão ou até resolução das reações adversas neurológicas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Linfoma de células do manto

Os dados de segurança descritos nesta secção refletem a exposição a Tecartus no ZUMA-2, um estudo de Fase 2 no qual 82 doentes com LCM refratário/recidivante receberam uma dose única de células T CAR positivas viáveis (2×10^6 ou $0,5 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg) com base numa dose calculada com recurso ao peso do doente.

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram a SLC (91%), infeções (55%) e encefalopatia (51%).

Ocorreram reações adversas graves em 56% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes incluíram: encefalopatia (26%), infeções (28%) e síndrome de libertação de citocinas (15%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou superior em 67% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: infeções (34%) e encefalopatia (24%). As reações adversas hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: neutropenia (99%), leucopenia (98%), linfopenia (96%), trombocitopenia (65%) e anemia (56%).

Leucemia linfoblástica aguda

Os dados de segurança descritos nesta secção refletem a exposição a Tecartus no ZUMA-3, um estudo de Fase 1/2 no qual 100 doentes com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária receberam uma dose única de células T CAR positivas viáveis ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ou 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg) com base numa dose calculada com recurso ao peso do doente.

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram SLC (91%), encefalopatia (57%) e infeções (41%).

Ocorreram reações adversas graves em 70% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes incluíram: SLC (25%), infeções (22%) e encefalopatia (21%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou superior em 76% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: infeções (27%), SLC (25%) e encefalopatia (22%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas num total de 182 doentes expostos a Tecartus em dois estudos clínicos principais multicêntricos: ZUMA-2 (n = 82) e ZUMA-3 (n = 100). Estas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Reações adversas medicamentosas identificadas com Tecartus

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações		
	Muito frequentes	Infeções por agente patogénico não especificado Infeções bacterianas Infeções fúngicas Infeções virais
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Leucopenia ^a Neutropenia ^a Linfopenia ^a Trombocitopenia ^a Anemia ^a Neutropenia febril
	Frequentes	Coagulopatia
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas ^b Hipogamaglobulinemia
	Frequentes	Hipersensibilidade Linfo-histiocitose hemofagocítica
Doenças do metabolismo e nutrição		
	Muito frequentes	Hipofosfatemia ^a Diminuição do apetite Hipomagnesemia Hiperglicemia ^a
	Frequentes	Hipoalbuminemia ^a Desidratação

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Muito frequentes	Delírio Ansiedade Insónia
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Encefalopatia Tremor Cefaleia Afasia Tonturas Neuropatia
	Frequentes	Convulsão Ataxia Pressão intracraniana aumentada
Cardiopatias		
	Muito frequentes	Taquicardias Bradicardias
	Frequentes	Arritmias não ventriculares
Vasculopatias		
	Muito frequentes	Hipotensão Hipertensão Hemorragia
	Frequentes	Trombose
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Tosse Dispneia Derrame pleural Hipoxia
	Frequentes	Insuficiência respiratória Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Náuseas Diarreia Obstipação Dor abdominal Vómitos Dor na boca
	Frequentes	Boca seca Disfagia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito frequentes	Erupção cutânea Anomalia da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Dor musculoesquelética Disfunção motora
Doenças renais e urinárias		
	Muito frequentes	Insuficiência renal
	Frequentes	Débito urinário diminuído
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Edema Fadiga Pírexia Dor Arrepios
Afeções oculares		
	Frequentes	Insuficiência visual
Exames complementares de diagnóstico		
	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada ^a Ácido úrico no sangue aumentado ^a

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
		Aspartato aminotransferase aumentada ^a Hipocalcemia ^a Hiponatremia ^a Bilirrubina direta aumentada ^a Hipocaliemia ^a
	Frequentes	Bilirrubina aumentada ^a

Apenas estão incluídas na Tabela 3 as citopenias que resultaram em (i) novas sequelas ou agravamento clínico das mesmas ou (ii) que necessitaram de terapêutica ou (iii) ajuste da terapêutica atual.

a Frequência baseada no parâmetro laboratorial de Grau 3 ou superior.

b Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas.

Limite dos dados do estudo ZUMA-2: 24 de julho de 2021; limite dos dados do estudo ZUMA-3: 23 de julho de 2021

Descrição de reações adversas selecionadas provenientes dos estudos ZUMA-2 e ZUMA-3 (n = 182)

Síndrome de libertação de citocinas

Observou-se a SLC em 91% dos doentes. Vinte por cento (20%) dos doentes apresentaram SLC de Grau 3 ou superior (grave ou potencialmente fatal). O tempo mediano até ao início foi de 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias) e a duração mediana foi de 9 dias (intervalo: 1 a 63 dias). Noventa e sete por cento (97%) dos doentes recuperaram da SLC.

Os sinais ou sintomas mais frequentes associados a SLC, em doentes que apresentaram SLC, incluíram: pirexia (94%), hipotensão (64%), hipoxia (32%), arrepios (31%), taquicardia (27%), taquicardia sinusal (23%), cefaleia (22%), fadiga (16%) e náuseas (13%). As reações adversas graves que podem estar associadas a SLC incluíram: hipotensão (22%), pirexia (15%), hipoxia (9%), taquicardia (3%), dispneia (2%) e taquicardia sinusal (2%). Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Reações adversas e acontecimentos neurológicos

Observou-se a ocorrência de reações adversas neurológicas em 69% dos doentes. Trinta e dois por cento (32%) dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 3 ou superior (graves ou potencialmente fatais). O tempo mediano até ao início foi de 7 dias (intervalo: 1 a 262 dias). Os acontecimentos neurológicos foram resolvidos em 113 de 125 doentes (90,4%) com uma duração mediana de 12 dias (intervalo: 1 a 708 dias). Três doentes apresentavam reações adversas neurológicas em curso no momento da morte, incluindo um doente para o qual foi notificada a ocorrência de encefalopatia grave e outro doente para o qual foi notificada a ocorrência de estado confusional grave. Os restantes acontecimentos neurológicos não resolvidos foram de Grau 2. Noventa e três por cento de todos os doentes tratados apresentaram o primeiro acontecimento neurológico ou de SLC nos primeiros 7 dias após a perfusão de Tecartus.

As reações adversas neurológicas mais frequentes incluíram: tremor (32%), estado confusional (27%), encefalopatia (27%), afasia (21%) e agitação (11%). Foram notificadas reações adversas graves em doentes tratados com Tecartus, incluindo encefalopatia (15%), afasia (6%) e estado confusional (5%). Foi notificada ICANS como reação neurológica adversa grave com uma baixa frequência (2%) em ensaios clínicos. Os casos de ICANS observados durante os estudos clínicos estão representados sob a reação adversa encefalopatia. Ocorreram casos graves de edema cerebral, que se podiam tornar fatais em doentes tratados com Tecartus. Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Foi notificada ICANS em contexto de toxicidade neurológica na fase pós-comercialização.

Neutropenia febril e infeções

Foi observada neutropenia febril em 12% dos doentes após a perfusão com Tecartus. Observou-se a ocorrência de infeções em 87 dos 182 doentes tratados com Tecartus nos estudos ZUMA-2 e ZUMA-3. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior (graves, potencialmente fatais ou fatais) em 30% dos doentes, incluindo infeções por agentes patogénicos não especificados, bacterianos, fúngicos e virais

em 23%, 8%, 2% e 4% dos doentes, respetivamente. Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Citopenias prolongadas

A ocorrência de citopenias após a administração de quimioterapia de depleção linfocitária prévia e o tratamento com Tecartus é muito frequente.

Observou-se a ocorrência de citopenias de Grau 3 ou superior prolongadas (presente no dia 30 ou após ou com início no dia 30 ou após) em 48% dos doentes, que incluiu neutropenia (34%), trombocitopenia (27%) e anemia (15%). Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Hipogamaglobulinemia

Observou-se a ocorrência de hipogamaglobulinemia em 12% dos doentes. Ocorreu hipogamaglobulinemia de Grau 3 ou superior em 1% dos doentes. Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de Tecartus foi avaliada utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a deteção de anticorpos de ligação contra FMC63, o anticorpo que origina o CAR anti-CD19. Até à data, não foi observada imunogenicidade de anticorpos às células T CAR anti-CD19 em doentes com LCM. Com base num rastreio inicial, 17 doentes no estudo ZUMA-2 em qualquer ponto temporal testaram positivo para anticorpos; contudo, um ensaio ortogonal de confirmação em células demonstrou que todos os 17 doentes no ZUMA-2 eram negativos para anticorpos em todos os pontos temporais analisados. Com base num rastreio inicial, 16 doentes no estudo ZUMA-3 testaram positivo para anticorpos em qualquer ponto temporal. Entre os doentes com amostras avaliáveis para testes de confirmação, foi confirmado que dois doentes eram positivos para anticorpos após o tratamento. Um dos dois doentes teve um resultado de anticorpos positivo confirmado no mês 6. O segundo doente teve um resultado de anticorpos positivo confirmado no dia 28 do re-tratamento e no mês 3. Não existe evidência de que a cinética da expansão inicial, a função das células T CAR e a persistência do Tecartus, bem como a segurança ou a efetividade de Tecartus, se tenham alterado nestes doentes.

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:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados relacionados com os sinais de sobredosagem com Tecartus.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos; código ATC: L01XL06.

Mecanismo de ação

Tecartus, um medicamento de imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas para o CD19, liga-se às células que expressem o CD19 (células tumorais e células B normais). Após a interação das células T CAR anti-CD19 com as células-alvo que expressem o CD19, o domínio coestimulador CD28 e o domínio sinalizador CD3-zeta ativam cascatas de sinalização a jusante que levam à ativação e proliferação de células T e à aquisição de funções efetoras e à secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Esta sequência de acontecimentos causa a morte das células com expressão de CD19.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ambos os estudos ZUMA-2 e ZUMA-3, após a perfusão de Tecartus, foram avaliadas as respostas farmacodinâmicas durante um período de 4 semanas através da medição da elevação transitória dos níveis de citocinas, quimiocinas e outras moléculas no sangue. Foram analisados os níveis de citocinas e quimiocinas, tais como IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferão gama (IFN- γ) e recetor IL-2 alfa. A elevação máxima foi observada geralmente nos primeiros 8 dias após a perfusão, e os níveis regressaram geralmente aos valores basais no prazo de 28 dias.

Devido aos efeitos *on target*, *off-tumour* de Tecartus, poderá ocorrer um período de aplasia de células B após o tratamento.

As análises translacionais realizadas para identificar associações entre os níveis de citocinas e a incidência de SLC ou acontecimentos neurológicos demonstraram que níveis mais elevados (valor máximo e AUC a 1 mês) de múltiplos analitos séricos, incluindo IL-6, IL-10 e TNF- α , foram associados com a ocorrência de reações adversas neurológicas de Grau 3 ou superior e de SLC de Grau 3 ou superior.

Eficácia e segurança clínicas

LCM recidivante ou refratário: ZUMA-2

A eficácia e segurança de Tecartus em doentes adultos com LCM recidivante ou refratário, tratados previamente com quimioterapia contendo antraciclina ou bendamustina, um anticorpo anti-CD20 e um inibidor da BTK (ibrutinib ou acalabrutinib), foram avaliadas num estudo de fase 2 aberto, multicêntrico e de braço único. Os doentes elegíveis também apresentavam progressão da doença após o último regime ou doença refratária em resposta à terapêutica mais recente. Os doentes com infeções ativas ou graves, história prévia de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) alogénico, células malignas detetáveis no líquido cefalorraquidiano ou metástases cerebrais, e quaisquer antecedentes de linfoma ou doenças do SNC eram inelegíveis. No estudo ZUMA-2, foram incluídos no total 74 doentes (ou seja, submetidos a leucaferese) e 68 destes doentes foram tratados com Tecartus. Três doentes não receberam Tecartus devido a falha no fabrico do medicamento. Dois outros doentes não foram tratados devido a progressão da doença (morte) após a leucaferese. Um doente não foi tratado com Tecartus após a administração da quimioterapia de depleção linfocitária devido a fibrilhação auricular ativa em curso. O conjunto de análise completo (CAC) foi definido como todos os doentes submetidos a leucaferese. A Tabela 4 apresenta um resumo das características basais dos doentes.

Tabela 4 Resumo das características basais do estudo ZUMA-2

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (CAC) (N = 74)
<i>Idade (anos)</i>	
Mediana (mín.; máx.)	65 (38; 79)
≥ 65	58%
Sexo masculino	84%
Mediana do número de terapêuticas prévias (mín.; máx.)	3 (1; 5)
<i>Subgrupo de doentes com doença recidivante/refratária</i>	
Recidivante após TCEA	42%
Refratário à última terapêutica para LCM	39%
Recidivante após a última terapêutica para LCM	19%
Doentes com estágio de doença IV	86%
Doentes com envolvimento da medula óssea	51%
<i>Caracterização morfológica</i>	
LCM clássico	54%
LCM blastoide	26%
Outra	1%
Desconhecido	19%
<i>Recebeu terapêutica de ponte (bridging therapy)</i>	
Sim	38%
Não	62%
<i>Ki-67 (IHQ) por laboratório central</i>	
N	49
Mediana	65%
TCEA, transplante de células estaminais autólogo; IHQ, imuno-histoquímica; máx., valor máximo; LCM, linfoma de células do manto; mín., valor mínimo.	

Tecartus foi administrado aos doentes como perfusão intravenosa única na dose-alvo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dose máxima permitida: 2×10^8 células) após regime de quimioterapia de depleção linfocitária com 500 mg/m² de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m² de fludarabina por via intravenosa, ambas administradas no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à administração do tratamento. Foi permitida terapêutica de ponte (*bridging therapy*) entre a leucaferese e a quimioterapia de depleção linfocitária para controlar a carga da doença.

Para os doentes tratados com Tecartus, o tempo mediano desde a leucaferese até à libertação do medicamento foi de 13 dias (intervalo: 9 a 20 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão de Tecartus foi de 27 dias (intervalo: 19 a 74 dias, excetuando um valor atípico (*outlier*) de 134 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. Todos os doentes receberam uma perfusão de Tecartus no dia 0 e estiveram hospitalizados, no mínimo, até ao dia 7.

O critério de avaliação primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO), determinada segundo os critérios de Lugano de 2014, avaliada por uma comissão de revisão independente. Os critérios de avaliação secundários incluíram a duração da resposta (DR), a sobrevivência global (SG), a sobrevivência livre de progressão (SLP) e a gravidade dos acontecimentos adversos.

Para a análise primária, foi definido *a priori* o conjunto de análise composto pelos primeiros 60 doentes tratados com Tecartus que foram avaliados quanto à resposta aos 6 meses após a avaliação da doença na semana 4 (após a perfusão de Tecartus). Neste conjunto de análise de 60 doentes, a TRO foi de 93% com uma taxa de remissão completa (RC) de 67%. A TRO foi significativamente mais elevada do que a taxa de controlo histórica pré-especificada de 25% com um nível de significância unilateral de 0,025 ($p < 0,0001$).

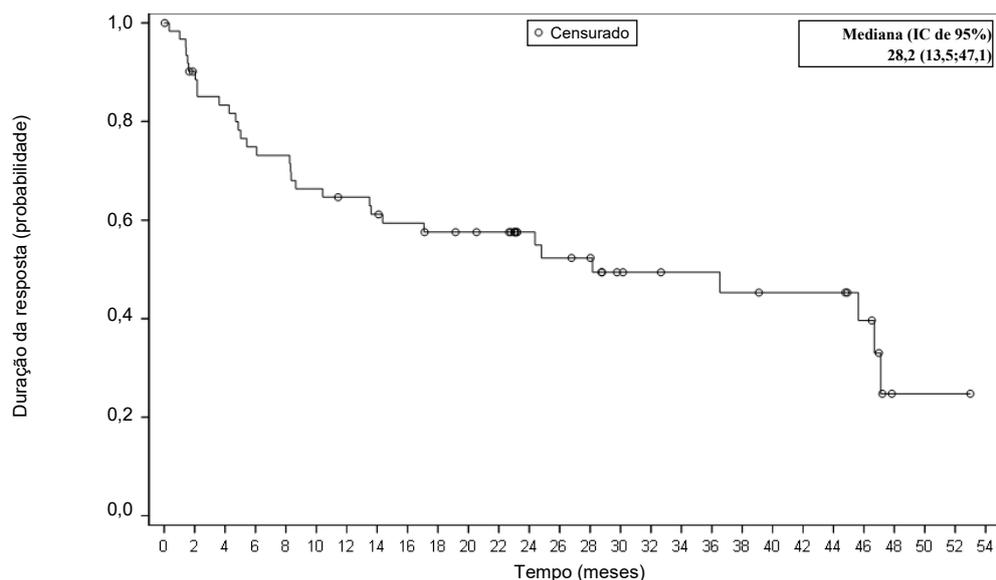
As análises de eficácia atualizadas com um seguimento aos 24 meses foram realizadas utilizando o conjunto de análise de intenção de tratar modificado (ITTm), composto por 68 doentes tratados com Tecartus. Na análise de seguimento aos 24 meses, a TRO e a taxa de RC nos 68 doentes do conjunto de análise ITTm foram de 91% e 68%, respetivamente.

Os resultados no CAC para ambas as análises primária e de seguimento aos 24 meses são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 Resumo dos resultados de eficácia do estudo ZUMA-2

Categoria	Todos submetidos a leucaferese ^a (CAC) (N = 74)	
	Análise primária	Seguimento aos 24 meses
Taxa de resposta objetiva (TRO), n (%) [IC de 95%]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
RC n (%) [IC de 95%]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
RP n (%) [IC de 95%]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Duração da resposta (DR)^b		
Mediana em meses [IC de 95%]	NA [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Intervalo ^c em meses	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Respostas em curso, RC+RP, RC, n (%) ^d	32 (43%); 30 (41%)	25 (34%); 25 (34%)
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana, meses [IC de 95%]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Sobrevivência global		
Mediana, meses [IC de 95%]	NA [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
SG a 6 meses (%) [IC de 95%]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
SG a 12 meses (%) [IC de 95%]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
SG a 24 meses (%) [IC de 95%]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
SG a 30 meses (%) [IC de 95%]	Não aplicável	56,2 (44,1; 66,7)
SG a 36 meses (%) [IC de 95%]	Não aplicável	53,9 (41,5; 64,8)
SG a 54 meses (%) [IC de 95%]	Não aplicável	38,7 (24,8; 52,4)
Seguimento mediano em meses (mín., máx.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; CAC, conjunto de análise completo; NE, não estimável; NA, não alcançado; SG, sobrevivência global; RP, remissão parcial. a Dos 74 doentes que foram incluídos (ou seja, submetidos a leucaferese), 69 doentes receberam quimioterapia de depleção linfocitária e 68 receberam Tecartus. b Entre todos os doentes respondedores. A DR é medida desde a data da primeira resposta objetiva até à data da progressão ou morte. c Um sinal + indica um valor censurado. Na data limite dos dados. As percentagens são calculadas utilizando o número total de doentes no conjunto de análise como denominador.		

Figura 1 Kaplan-Meier da DR no CAC



População pediátrica

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

LLA de células B precursoras recidivante ou refratária: ZUMA-3

Um estudo de fase 2, aberto e multicêntrico, avaliou a eficácia e a segurança de Tecartus em doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária. A recidiva ou refratoriedade foram definidas como um dos seguintes: refratoriedade primária, primeira recidiva após uma remissão de duração ≤ 12 meses; recidiva ou refratoriedade após terapêutica de segunda linha ou posterior; recidiva ou refratoriedade após transplante de células estaminais alogénico (TCE-alo) (desde que o transplante tenha ocorrido ≥ 100 dias antes da inclusão e que não tenham sido tomados medicamentos imunossupressores dentro de um período ≤ 4 semanas antes da inclusão). O estudo excluiu doentes com infeções ativas ou graves, doença do enxerto contra hospedeiro ativa e qualquer história de doenças do SNC. Os doentes com doença no SNC de nível 2 sem alterações neurológicas clinicamente evidentes eram elegíveis. Na fase 2 do estudo ZUMA-3, foram incluídos no total 71 doentes (ou seja, submetidos a leucaferese) e 55 doentes foram tratados com Tecartus. Seis doentes não receberam Tecartus devido a falha no fabrico do medicamento. Oito outros doentes não foram tratados, primariamente devido a AA após a leucaferese. Dois doentes que foram submetidos a leucaferese e receberam quimioterapia de depleção linfocitária não foram tratados com Tecartus; um doente apresentou bacteremia e febre neutropénica e o outro doente não cumpriu os critérios de elegibilidade após a quimioterapia de depleção linfocitária. O CAC incluiu todos os doentes que foram submetidos a leucaferese e o conjunto de análise de intenção de tratar modificado (ITTm) inclui todos os doentes submetidos a leucaferese e tratados com Tecartus na fase 2. A Tabela 6 apresenta um resumo das características basais dos doentes.

Tabela 6 Resumo das características basais na fase 2 do estudo ZUMA-3

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (CAC) (N = 71)	Todos tratados (mITT) (N = 55)
<i>Idade (anos)</i>		
Mediana (mín., máx.)	44 (19 a 84)	40 (19 a 84)
Sexo masculino	58%	60%
Etnia caucasiana	72%	67%
Doença refratária primária	30%	33%

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (CAC) (N = 71)	Todos tratados (mITT) (N = 55)
Doença recidivante/refratária após ≥ 2 linhas de terapêutica	76%	78%
Recidiva da primeira remissão ≤ 12 meses	28%	29%
<i>Número de linhas de terapêutica anterior</i>		
Mediana (mín., máx.)	2 (1 a 8)	2 (1 a 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Terapêuticas anteriores</i>		
TCE-alo	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Cromossoma Filadelfia (Ph ⁺)	27%	27%
TCE-alo, transplante de células estaminais alogénico; máx., máximo; mín., mínimo		

Depois da quimioterapia de depleção linfocitária, Tecartus foi administrado aos doentes como perfusão intravenosa única na dose-alvo de 1×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dose máxima permitida: 1×10^8 células). O regime de depleção linfocitária foi composto por 900 mg/m² de ciclofosfamida por via intravenosa ao longo de 60 minutos no 2.º dia antes da perfusão de Tecartus e 25 mg/m² de fludarabina por via intravenosa ao longo de 30 minutos no 4.º, 3.º e 2.º dia antes da perfusão de Tecartus. Dos 55 doentes que receberam Tecartus, 51 doentes receberam terapêutica de ponte (*bridging therapy*) entre a leucaferese e a quimioterapia de depleção linfocitária para controlar a carga da doença.

O tempo mediano desde a leucaferese até à entrega do medicamento foi de 16 dias (intervalo: 11 a 42 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão de Tecartus foi de 29 dias (intervalo: 20 a 60 dias). A dose mediana foi de $1,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. Todos os doentes receberam uma perfusão de Tecartus no dia 0 e estiveram hospitalizados, no mínimo, até ao dia 7.

O critério de avaliação primário foi a taxa de remissão completa global (RCG) (remissão completa [RC] + remissão completa com recuperação hematológica incompleta [RCi]) em doentes tratados com Tecartus, determinada por uma revisão independente. Nos 55 doentes tratados com Tecartus (ITTm), a taxa de RCG foi de 70,9% com uma taxa de RC de 56,4% (Tabela 7), que foi significativamente mais elevada do que a taxa de controlo pré-especificada de 40%. Nos 39 doentes que alcançaram uma RC ou RCi, o tempo mediano até à resposta foi de 1,1 meses (intervalo: 0,85 a 2,99 meses).

Todos os doentes tratados tinham um seguimento potencial durante um período ≥ 18 meses com um tempo de seguimento mediano de 20,5 meses (IC de 95%: 0,3; 32,6 meses) e um tempo de seguimento mediano para a SG de 24,0 meses (IC de 95%: 23,3; 24,6).

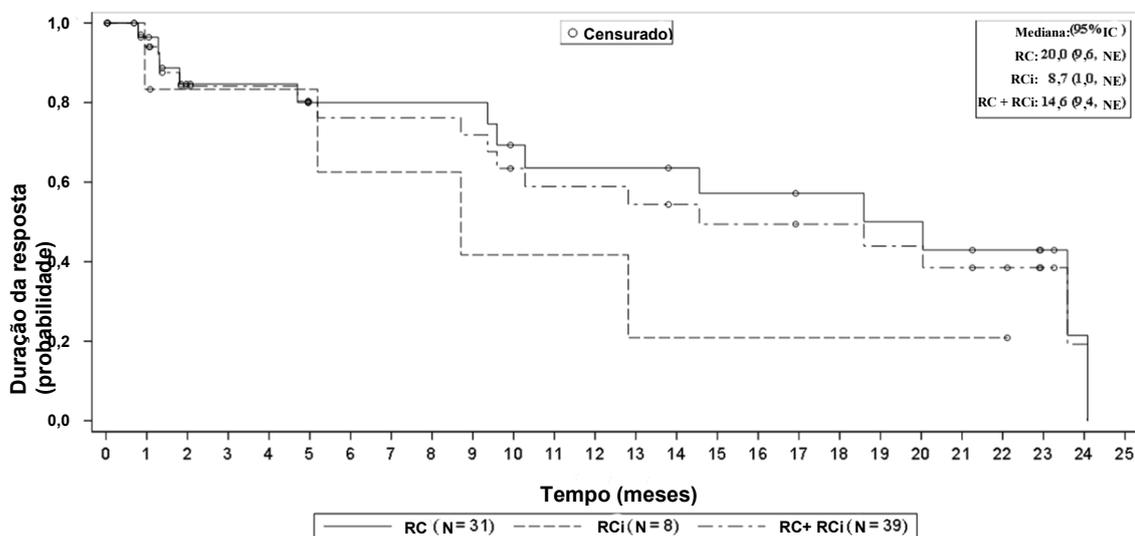
Tabela 7 Resumo dos resultados de eficácia na fase 2 do estudo ZUMA-3

	CAC N = 71	ITTm^a N = 55
Taxa de RCG (RC + RCi) n (%) [IC de 95%]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Taxa de RC, n (%) [IC de 95%]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Taxa de doença residual mínima (DRM) negativa nos doentes com RCG (RC ou RCi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Duração da remissão, mediana em meses [IC de 95%] ^b Intervalo mediano em meses	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)

IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; NE, não estimável

- Dos 71 doentes que foram incluídos (e submetidos a leucaferese), 57 doentes receberam quimioterapia condicionante e 55 doentes receberam Tecartus.
- Os indivíduos foram censurados na sua última avaliação da doença avaliável antes do início de uma nova terapêutica antineoplásica (excluindo a retoma de um inibidor da tirosina cinase) ou TCE-alo no sentido de excluir qualquer contribuição que a nova terapêutica pudesse ter na DR e que pudesse confundir a contribuição do KTE-X19. Os resultados das análises que não censuraram a iniciação de nova terapêutica antineoplásica ou TCE-alo subsequente foram consistentes com as análises que censuraram os acontecimentos.
- A duração da remissão foi definida apenas para os indivíduos que alcançaram uma RCG, pelo que os resultados da análise nas populações CAC e ITTm foram idênticos.

Figura 2 Kaplan-Meier da DR no conjunto de análise ITTm^a



- A DR foi definida apenas para indivíduos que alcançaram uma RCG, pelo que os resultados da análise nas populações CAC e mITT foram idênticos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tecartus em um ou mais subgrupos da população pediátrica com LLA de células B e dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tecartus para o tratamento de LLA na população pediátrica com peso inferior a 6 kg. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento na população de doentes com LCM e LLA.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Cinética celular

Linfoma de células do manto

Após a perfusão de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg de Tecartus no estudo ZUMA-2, observou-se uma expansão inicial rápida das células T CAR anti-CD19, seguindo-se um declínio até aproximadamente aos níveis basais no período de 3 meses. Os valores máximos de células T CAR anti-CD19 ocorreram nos primeiros 7 a 15 dias após a perfusão.

Nos doentes com LCM, observou-se uma associação entre o número de células T CAR anti-CD19 no sangue e a resposta objetiva (RC ou RP) (Tabela 8).

Tabela 8 Resumo da farmacocinética de brexucabtagene autoleucel no estudo ZUMA-2

Número de células T CAR anti-CD19	Doentes respondedores (RC ou RP) (N = 63)	Doentes não respondedores (N = 5)	Valor de <i>p</i>
Valor máximo (células/μl) Mediana [mín.; máx.]; n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (células/μl·dia) Mediana [mín.; máx.]; n	1386,28 [3,83 a 2,77 × 10 ⁴]; 62	5,51 [1,81; 293,86]; 5	0,0013

O valor de *p* é calculado através do teste de Wilcoxon

O valor máximo mediano das células T CAR anti-CD19 foi de 74,08 células/μl nos doentes com LCM com idade ≥ 65 anos (n = 39) e de 112,45 células/μl nos doentes com LCM com idade < 65 anos (n = 28). A AUC mediana das células T CAR anti-CD19 foi de 876,48 células/μl·dia nos doentes com LCM com idade ≥ 65 anos e de 1640,21 células/μl·dia nos doentes com LCM com idade < 65 anos.

Leucemia linfoblástica aguda

Após a perfusão de uma dose-alvo de 1 × 10⁶ células T CAR anti-CD19/kg de Tecartus no estudo ZUMA-3 (fase 2), observou-se uma expansão inicial rápida das células T CAR anti-CD19, seguindo-se um declínio até aproximadamente aos níveis basais no período de 3 meses. O tempo mediano até aos valores máximos de células T CAR anti-CD19 ocorreu nos primeiros 15 dias após a perfusão.

A Tabela 9 apresenta um resumo da farmacocinética de Tecartus ao longo do tempo, com base na avaliação central por resposta global.

Tabela 9 Resumo da farmacocinética de brexucabtagene autoleucel na fase 2 do estudo ZUMA-3

Número de células T CAR anti-CD19	Doentes com remissão completa global (RC/RCi) (N = 39)	Doentes com remissão não completa ^a (N = 16)	Valor de <i>p</i>
Pico (células/μl) Mediana [mín.; máx.], n	38,35 [1,31; 1533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (células/μl·dia) Mediana [mín.; máx.], n	424,03 [14,12 a 19390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Três dos 39 indivíduos que alcançaram RC ou RCi e 2 dos 16 indivíduos que não apresentaram RC/RCi não tinham dados de células T CAR anti-CD19 em nenhuma consulta pós-perfusão.

b. A remissão não completa inclui todos os indivíduos que não apresentaram RC/RCi, cuja resposta é classificada como resposta de remissão incompleta com recuperação hematológica parcial, medula óssea aplástica ou hipoplástica isenta de blastos (N = 4), resposta parcial (N = 0), sem resposta (N = 9) ou não avaliável (N = 3).

c. O valor de *p* é calculado através do teste de Wilcoxon.

O valor máximo mediano das células T CAR anti-CD19 foi de 34,8 células/μl nos doentes com LLA com idade ≥ 65 anos (n = 8) e de 17,4 células/μl nos doentes com LLA com idade < 65 anos (n = 47). A AUC mediana das células T CAR anti-CD19 foi de 425,0 células/μl·dia nos doentes com LLA com idade ≥ 65 anos e de 137,7 células/μl·dia nos doentes com LLA com idade < 65 anos.

Nos doentes com LCM e LLA, o género não teve impacto significativo na AUC_{Dia 0-28} e na C_{máx.} do Tecartus.

Não foram realizados estudos com Tecartus em doentes com compromisso hepático e renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tecartus contém células T humanas modificadas, pelo que não existem ensaios *in vitro*, modelos *ex vivo* ou modelos *in vivo* representativos que consigam averiguar, com precisão, as características toxicológicas do medicamento humano. Deste modo, não foram realizados os estudos toxicológicos convencionais utilizados no desenvolvimento de medicamentos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos deste tratamento na fertilidade, reprodução e no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cryostor CS10 (contém DMSO)
Cloreto de sódio
Albumina humana

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Tecartus permanece estável durante 1 ano quando conservado congelado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C).

Uma vez descongelado, Tecartus é estável à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 3 horas. No entanto, a perfusão de Tecartus tem de ser iniciada no período de 30 minutos após a conclusão da descongelação, e o tempo total de perfusão não deve exceder os 30 minutos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Tecartus tem de ser conservado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C) e tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para tratamento, de forma a garantir que estão disponíveis células autólogas vivas viáveis para serem administradas ao doente. O medicamento descongelado não pode ser novamente congelado.

Ver a secção 6.3 para condições de conservação do medicamento após descongelação.

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

Saco de criopreservação de etileno-acetato de vinilo com tubo de adição selado e dois espigões (*spikes*) disponíveis, contendo aproximadamente 68 ml de dispersão celular.

Um saco de criopreservação é embalado individualmente numa cassete metálica de expedição.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A irradiação pode levar à inativação do medicamento.

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

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

Este medicamento contém células de sangue humano. Os profissionais de saúde que manuseiam Tecartus têm de tomar precauções apropriadas (utilizar luvas e proteção ocular), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

- Confirme que a identidade (ID) do doente corresponde aos identificadores do doente indicados na cassette metálica de Tecartus.
- O saco de perfusão de Tecartus não pode ser removido da cassette metálica se as informações específicas do doente no rótulo não corresponderem ao doente pretendido.
- Após a confirmação da ID do doente, remova o saco de perfusão da cassette metálica.
- Confirme que as informações do doente no rótulo da cassette metálica coincidem com as do rótulo do saco.
- Inspeccione o saco de perfusão para confirmar que a integridade deste não está danificada antes de descongelar. Se o saco estiver danificado, devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana (ou deve contactar imediatamente a Kite).

Descongelamento

- Coloque o saco de perfusão dentro de um segundo saco.
- Descongele Tecartus a, aproximadamente, 37 °C utilizando um banho de água ou um método de descongelamento a seco até que não seja visível gelo no saco de perfusão. Misture suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular. Caso permaneçam aglomerados celulares visíveis, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com a mistura manual suave. Tecartus não pode ser lavado, centrifugado e/ou ressuspensão em novos meios antes da perfusão. A descongelamento deve demorar cerca de 3 a 5 minutos.
- Uma vez descongelado, Tecartus é estável à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 3 horas. Contudo, a perfusão de Tecartus tem de ser iniciada no período de 30 minutos após o final da descongelamento.

Administração

- Apenas para utilização autóloga única.
- Tem de estar disponível tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de monitorização. No caso excepcional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.
- Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.
- Recomenda-se o acesso venoso central para a administração de Tecartus.
- Confirme a ID do doente novamente, devendo corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de Tecartus.
- Antes da perfusão, fazer correr na linha solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol de sódio por ml).
- Perfunda a totalidade do conteúdo do saco de Tecartus num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.
- Agite suavemente o saco durante a perfusão para impedir a aglutinação de células.
- Após a perfusão da totalidade do conteúdo do saco, fazer correr na linha solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol de sódio por ml), à mesma velocidade de perfusão, para assegurar que é administrada a totalidade do tratamento.

Precauções a ter para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que tenha estado em contacto com Tecartus (resíduos líquidos ou sólidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Exposição accidental

Em caso de exposição accidental a Tecartus, têm de ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de materiais de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possam ter estado em contacto com Tecartus têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/20/1492/001

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

Data da primeira autorização: 14 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 18 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2022

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