

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas -GSTCO
Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de
Terapias Avançadas - GGBIO

Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas

Kymriah® (Tisagenlecleucel)

2024

Este relatório apresenta informações de domínio público, previamente acordadas entre a Anvisa e a detentora do registro do medicamento no Brasil, não contendo quaisquer dados confidenciais protegidos por tratados internacionais ou legislações nacionais.

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Kymriah® (Tisagenlecleucel). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2024.31p.

1.Vigilância Sanitária. 2. Medicamentos 3. Produto de Terapia Avançada.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. Informações gerais sobre Kymriah®.....	5
1.2. Apresentação e forma farmacêutica	5
1.3. Prazo de validade e condições de armazenamento	5
1.4. Locais de fabricação, controle de qualidade e embalagem.....	5
1.5. Indicação Terapêutica	5
1.6. Status registro sanitário no Brasil e no mundo.....	6
2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS.....	7
2.1. Pesquisas clínicas.....	7
i. LLA - CCTL019B2202 (estudo ELIANA)	8
ii. LDGCB - CCTL019C2201 (estudo JULIET)	8
iii. LF - CCTL019E2202 (estudo ELARA)	8
iv. Estudo de acompanhamento a longo prazo – 15 anos - CCTL019A2205B (Estudo PAVO)	8
2.2. Exposição pós-registro	8
2.3. Estudos não intervencionais	9
i. PASS CCTL019B2401	11
ii. CCTL019BBR02	11
3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	14
3.1 Pesquisas Clínicas	14
i. LLA - CCTL019B2202 (ELIANA)	14
ii. LDGCB - CCTL019C2201 (JULIET)	15
iii. LF - CCTL019E2202 (ELARA)	15
iv. Estudo de acompanhamento a longo prazo – 15 anos - CCTL019A2205B (Estudo PAVO)	16
3.2 Estudos não-intervencionais	16
i. PASS CCTL019B2401.....	16
4. ANÁLISE DE DADOS DE SEGURANÇA.....	19
4.1 Pesquisas clínicas	19
i. LLA - CCTL019B2202 (ELIANA)	19
ii. LDGCB - CCTL019C2201 (JULIET)	19
iii. LF - CCTL019E2202 (ELARA)	20
4.2 Estudos não-intervencionais	20
i. PASS CCTL019B2401.....	20
4.3 Risco de malignidade secundária de células T	22
4.4 Resumo das preocupações de segurança	23
4.5 Plano de Gerenciamento de Riscos	24
5. NOVOS ACHADOS NÃO CLÍNICOS	24
6. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES	24
6.1 Visão geral da qualidade: OOS (<i>Out-of-specification</i>)	24
6.2 Visão geral de importação e logística	25
7. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO.....	25
8. DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL.....	27
9. CONCLUSÃO.....	30
10. LISTA DE ABREVIAÇÕES	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Status do registro do produto no mundo	6
Tabela 2. Estudo não-intervencional com coleta de dados primários	9
Tabela 3. Estudo não-intervencional com uso de dados secundários	10
Tabela 4. Informações gerais do estudo CCTL019BBR02	12
Tabela 5. Status do estudo CCTL019BBR02	12
Tabela 6. Relação de Centros do estudo CCTL019BBR02	13
Tabela 7. Comparação de eficácia entre o estudo B2401 (registros de vida real) e o estudo pivotal de ELIANA em LLA.....	17
Tabela 8. Comparação de eficácia entre o estudo B2401 e o estudo pivotal de JULIET.....	18
Tabela 9. Comparação de segurança entre o estudo B2401 e os estudos pivotais de LLA (ELIANA) e LDGCB (JULIET).....	21
Tabela 10. Lista dos hospitais qualificados para administração do produto e dos centros de processamento de células	27

PREFÁCIO

O relatório apresenta os resultados do monitoramento e da análise técnica conduzidos pela Anvisa sobre o produto de terapia avançada Kymriah® (*Tisagenlecleucel - CTL019*), registrado, no Brasil, em fevereiro de 2022, sob Termo de Compromisso.

O documento apresenta determinadas informações enviadas anualmente pela empresa Novartis Biociências S.A, responsável pelo registro do medicamento de terapia avançada no Brasil, com avaliações de dados de longo prazo do perfil benefício-risco do produto, atualizados até 12 de agosto de 2023.

A abordagem metodológica utilizada para discussão e elaboração do relatório envolveu ciclos críticos e detalhados de avaliação dos Termos de Compromissos, análise de dados de segurança e eficácia obtidos pós-registro, bem como medidas para garantir a transparência e a ampla divulgação dos achados.

O objetivo principal do Monitoramento pós-registro é fortalecer o acompanhamento contínuo desses medicamentos especiais de alta complexidade, assegurando que as decisões regulatórias sejam embasadas em evidências robustas e proporcionando maior clareza à sociedade.

Este relatório reflete o compromisso da Anvisa em monitorar segurança, eficácia e qualidade de produtos inovadores, como Kymriah®, que visam atuar nas necessidades clínicas não atendidas e tratar doenças raras.

O esforço contínuo de análise e acompanhamento contribui para a avaliação de riscos e benefícios por longo prazo, o aprimoramento das práticas regulatórias, o reforço da confiança no uso desses medicamentos inovadores e a promoção de avanços significativos no campo das terapias avançadas no Brasil.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Informações gerais sobre Kymriah®

Kymriah® é um medicamento de terapia avançada, do tipo produto de terapia gênica *ex vivo*. É uma terapia antineoplásica imunocelular autóloga que envolve a reprogramação das células T do próprio paciente, através de um vetor lentiviral, que carrega um gene que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR), para identificar e eliminar células que expressam CD19.

1.2 Apresentação e forma farmacêutica

Uma dose é preenchida em uma ou mais bolsas, incluindo um total de $1,2 \times 10^6$ - 6×10^8 células T viáveis positivas para CAR. A concentração final do produto depende da indicação terapêutica. Para leucemia linfoblástica aguda de células B, considera-se também o peso corporal do paciente.

1.3 Prazo de validade e condições de armazenamento

Kymriah® deve ser armazenado e transportado em um sistema com monitoramento de temperatura a $\leq -120^{\circ}\text{C}$. Não se deve descongelar o produto até que esteja pronto para uso, não devendo ser congelado novamente. O prazo de validade é de 9 meses a uma temperatura $\leq -120^{\circ}\text{C}$ a partir da data de fabricação.

1.4 Locais de fabricação, controle de qualidade e embalagem

- Novartis Pharmaceuticals Corporation, 220 East Hanover Avenue, Morris Plains, NJ 07950, EUA
- Novartis Pharma Stein AG Novartis Technical Operations Schweiz, Stein Cell and Gene Therapy, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Suíça

1.5 Indicação terapêutica

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

- Pacientes pediátricos e adultos jovens de até 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA) refratária na recidiva pós-transplante ou na segunda recidiva ou posterior recidiva. Indicação aprovada pela Anvisa em 22 de fevereiro de 2022.

- Pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica. Aprovado pela Anvisa em 22 de fevereiro de 2022.
- Pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia. Indicação aprovada pela Anvisa em 29 de setembro de 2023.

Kymriah® deve ser administrado num serviço de saúde que tenha sido qualificado pela empresa Novartis Biociências S.A., que é o titular do registo do produto no Brasil. O uso deste produto de terapia avançada deve ser iniciado sob orientação e supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas, treinado para administrar e monitorar pacientes tratados com Kymriah®. Pelo menos duas doses de medicamento tocilizumabe por paciente devem estar disponíveis, como medida de precaução, em caso de síndrome de liberação de citocinas e outros eventos adversos. Além disso, infraestrutura e equipamentos de emergência devem estar disponíveis no local do tratamento antes da infusão.

Kymriah® é fornecido como um tratamento de uso único.

1.6 Status do registro no Brasil e no mundo

Kymriah® foi registrado pela primeira vez pela *Food and Drug Administration (FDA)*, nos EUA, em 30 de agosto de 2017. No Brasil foi aprovado pela Anvisa em 23 de fevereiro de 2022 através da RESOLUÇÃO-RE Nº 560, DE 18 DE FEVEREIRO DE 2022. Atualmente a Novartis Biociências S.A. é detentora do registro em 45 países em todo o mundo, conforme descrito na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1. Status do registro do produto no mundo

País/região em que a Novartis é atualmente a detentora do registro	Data de aprovação		
	LLA pediátrica de células B	LDGCB	LF
EUA	30/agosto/2017	01/maio/2018	27/maio/2022
UE/EEE (31 países, incluindo a Irlanda do Norte)	23/agosto/2018	23/agosto/2018	29/abril/2022
Reino Unido	23/agosto/2018	23/agosto/2018	09/agosto/2022
Canadá	05/setembro/2018	05/setembro/2018	19/dezembro/2022

Suíça	18/outubro/2018	18/outubro/2018	23/março/2023
Austrália	13/dezembro/2018	13/dezembro/2018	-
Japão	26/março/2019	26/março/2019	26/agosto/2022
Israel	26/novembro/2019	26/novembro/2019	18/agosto/2022
Hong Kong	05/março/2020	05/março/2020	20/setembro/2022
Arábia Saudita	20/outubro/2020	20/outubro/2020	15/janeiro/2023
Cingapura	20/março/2020	20/março/2020	04/janeiro/2023
Coreia do Sul	05/março/2021	05/março/2021	03/abril/2023
Taiwan	30/setembro/2021	30/setembro/2021	25/abril/2023
Brasil	23/fevereiro/2022	23/fevereiro/2022	19/setembro/2023
Rússia	12/abril/2023	12/abril/2023	-

EEE: Região Econômica Europeia; UE: União Europeia; EUA: Estados Unidos da América

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LDGCB: Linfoma Difuso de Grandes Células B, LF: Linfoma Folicular

2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS DE MONITORAMENTO

2.1 Pesquisas Clínicas

No DLP (*Data Lock Point*) (até 12 de agosto de 2023), a exposição cumulativa de pacientes tratados com CTL019/Tisagenlecleucel em várias indicações no programa de desenvolvimento clínico foi de 1.167 pacientes. Foram tratados com Kymriah® 655 pacientes em estudos concluídos e 512 pacientes em estudos em andamento.

i. LLA - CCTL019B2202 (estudo ELIANA)

A segurança e a eficácia do tratamento com Kymriah® em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B recidivada e refratária (r/r) foram avaliadas em um estudo principal (B2202) multicêntrico, braço único, aberto de fase II, estudo concluído.

79 pacientes na coorte principal receberam a infusão e a duração total do estudo foi de 5 anos a partir do momento da infusão de Tisagenlecleucel. Após a infusão, a eficácia foi avaliada

mensalmente durante os primeiros 6 meses, depois trimestralmente até 2 anos e semestralmente até 5 anos ou até a recidiva do paciente.

ii. LDGCB - CCTL019C2201 (**estudo JULIET**)

A segurança e a eficácia do tratamento com Kymriah® em pacientes adultos com LDGCB recidivada e refratária (r/r) foram avaliadas em um estudo principal (C2201) aberto de Fase II, estudo concluído. 115 pacientes receberam a infusão e a duração total do estudo foi de 5 anos a partir do momento da infusão de *Tisagenlecleucel*.

iii. LF - CCTL019E2202 (**estudo ELARA**)

A segurança e a eficácia do tratamento com Kymriah® em pacientes adultos com LF recidivada e refratária (r/r) foram avaliadas em um estudo principal (E2202) aberto, multicêntrico, braço único de Fase II, estudo em andamento.

97 pacientes receberam a infusão até a data de avaliação. Estudo teve início em 12 de novembro de 2018 (primeira visita do primeiro paciente), com data limite de dados em 29 de março de 2021, bloqueio do banco de dados em 07 de maio de 2021 (análise de acompanhamento estendida), com previsão de conclusão para Q2/2025.

iv. Estudo de acompanhamento a longo prazo – 15 anos - CCTL019A2205B
(Estudo PAVO)

Espera-se que os pacientes tratados com células CAR-T (não limitadas a CTL019) em ensaios clínicos patrocinados e selecionados pela Novartis e estudos patrocinados pela Penn, além de certos Programas de Acesso Gerenciados, do inglês *Managed Access Programs* (MAPs) sejam incluídos no PASS CCTL019A2205B de acompanhamento intervencionista de longo prazo e acompanhados por 15 anos após a infusão.

Um total de 439 pacientes após infusão de CAR-T em um estudo de tratamento anterior entraram neste estudo, compreendendo o conjunto de segurança para este relatório.

2.2 Exposição pós-registro

No DLP, a exposição cumulativa estimada de pacientes tratados com Kymriah® em todas as indicações no cenário pós-comercialização inclui pacientes que receberam o produto Kymriah® divididos em dois grupos: aqueles que receberam o produto dentro das especificações finais aprovadas e aqueles que receberam o produto fora das especificações (*Out-of-Specification* -

OOS), representando cerca de 7%, nos dados avaliados para este relatório. Os produtos classificados como OOS foram fabricados com base em prescrições comerciais, mas o lote não atendeu determinados critérios de liberação estabelecidos.

O fornecimento de produtos OOS segue procedimentos específicos que variam conforme o país ou região, de acordo com os requisitos definidos pela Autoridade Reguladora local. No Brasil, esse procedimento excepcional é regulamentado pela Instrução Normativa (IN) nº 270, de 2023, da Anvisa.

2.3 Estudos não-intervencionais

Estudos não intervencionais, ou observacionais, são pesquisas clínicas realizadas sem alterar ou interferir nos tratamentos administrados aos pacientes. O objetivo principal é observar e analisar como os tratamentos são aplicados na prática médica cotidiana, bem como avaliar os resultados obtidos e as experiências dos pacientes. Esses estudos fornecem informações valiosas sobre a segurança e eficácia dos tratamentos em condições reais, ajudam a entender o impacto das terapias no dia a dia e exploram possíveis efeitos ou riscos de longo prazo associados a um tratamento específico.

Um total de oito estudos (8) não intervencionais estão sendo realizados (um deles foi encerrado durante o intervalo do PSUR referência para o presente relatório), sendo um (1) estudo com coleta de dados primários e sete (7) estudos com uso secundário de dados coletados no cenário pós-comercialização, conforme destacado nas tabelas a seguir.

Tabela 2. Estudo não-intervencional com coleta de dados primários

Código de Estudo Novartis	Status do estudo	Indicação	Título do estudo	Número de pacientes inscritos
CCTL019C24 01	Em andamento	Pacientes com LDGCB tratados com CTL019	Estudo não intervencional para avaliar a eficácia e segurança, incluindo o impacto do tocilizumabe precoce no Kymriah® (Tisagenlecleucel) em pacientes com LDGCB em um ambiente do mundo real (SHIELD)	27*

* Dos 28 pacientes inscritos, um paciente morreu durante o processo de triagem e nunca recebeu infusão de Kymriah®, portanto, apenas 27 pacientes foram totalmente incluídos no estudo.

O estudo CCTL019C2401 avalia o uso precoce de tocilizumabe para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (SLC) Graus 1 e 2; a inscrição é definida como a conclusão da infusão de CTL019 prescrito comercialmente.

Tabela 3. Estudo não-intervencional com uso de dados secundários

Código de estudo Novartis	Status do estudo	Indicação	Título do estudo	Número de pacientes inscritos
CCTL019B2401 (PASS)	Em andamento	Pacientes com neoplasias malignas de células B tratados com CTL019	<i>Non-interventional trial with secondary use of data to assess the long-term safety of patients with B-lymphocyte malignancies treated with CTL019</i>	3.086
CCTL019B1401 (PASS)	Em andamento	Pacientes com DLBCL e LLA tratados com CTL019	<i>Japan registry of patients with DLBCL and ALL eligible for CTL019 treatment</i>	340
CCTL019E1401 (PASS)	Em andamento	Pacientes com FL tratados com CTL019	<i>Japan registry of patients with FL eligible for CTL019 treatment</i>	4
CCTL019A0FR0 1 R (PASS)	Em andamento	Pacientes com neoplasias hematológicas elegíveis para tratamento com células T CAR	<i>DESCAR-T: French registry of patients with hematological malignancies eligible for CTL019 treatment</i>	557
CCTL019A0AU02 (PASS)	Em andamento	Pacientes com neoplasias malignas de linfócitos B tratados com CTL019	<i>Australian registry to assess the long-term efficacy and safety outcomes of patients with B lymphocyte malignancies treated with CTL019</i>	237
CCTL019BBR01	Em andamento	Leucemia linfocítica aguda refratária	<i>ESTELLA (real world Evidence Study in pediatric aLL – brazil): Multicenter, retrospective, observational, non-interventional study of the treatment decisions and clinical outcomes of pediatric and young adult relapsed/refractory to first line treatment for non-Philadelphia B-cell precursor acute lymphocytic leukemia</i>	102

CCTL019CCA01 R	Concluído	Linfoma não-hodgkin	<i>Lymphoma registry collaboration</i>	372
-------------------	-----------	---------------------	--	-----

i. PASS CCTL019B2401

O estudo B2401 é um estudo não intervencional pós-comercialização com uso de dados secundários com objetivo principal de avaliar a segurança a longo prazo (até 15 anos após o tratamento com *Tisagenlecleucel*) e o risco de malignidades secundárias em pacientes com malignidades de linfócitos B tratados com CTL019.

Os objetivos secundários são avaliar a eficácia a longo prazo do Tisagenlecleucel nas indicações aprovadas e avaliar qualquer gravidez que ocorra em mulheres com potencial de engravidar ou parceiras femininas de homens após a infusão com Tisagenlecleucel.

A Novartis recupera e analisa dados coletados e transferidos de pacientes tratados com Tisagenlecleucel dos registros CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) dos EUA/Canada e EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) da EU. O CIBMTR fornece dados no nível do paciente, enquanto o EBMT fornece apenas relatórios agregados trimestralmente.

O primeiro paciente incluído foi em dezembro de 2018, com data de conclusão em dezembro de 2037. São emitidos relatórios de atualização de segurança anuais (com base nos dados do registro CIBMTR e EBMT) e que são apresentados como anexo ao PSUR do produto, relatório intermediários de 5 anos (começando em 2020) e é esperado que relatório final dos resultados do estudo esteja disponível em dezembro de 2038.

ii. CCTL019BBR02

O estudo BBR02 é um estudo não intervencional pós-comercialização estudo prospectivo de registro de 15 anos em três coortes que tem o intuito demonstrar a efetividade e segurança da terapia com Tisagenlecleucel em pacientes brasileiros com neoplasias malignas de linfócitos B.

O BBR02 teve início da coleta de dados em novembro de 2023, com a expectativa de última coleta de dados em novembro de 2043, que serão analisados em relatórios anuais de segurança e submetidos à Anvisa, assim como análise interina de relatórios provisórios planejados para os anos de 2029, 2034 e 2038, sendo o relatório final esperado para julho de 2044.

Abaixo são apresentadas as informações gerais, status do estudo e a relação dos 7 centros abertos atualmente, 6 deles já prontos para atividade de recrutamento, sendo que a expectativa é que mais 3 centros sejam incluídos em breve.

Tabela 4. Informações gerais do estudo CCTL019BBR02

Número do protocolo:	CCTL019BBR02
Nome do produto:	Tisagenlecleucel
População do estudo:	Leucemia linfoblástica aguda pediátrica (LLA); Linfoma difuso de grandes células B (DLBCL); Linfoma folicular (FL)
Patrocinador do estudo:	Novartis Brasil
Data de início do estudo (FPFV):	23/11/2023
Número de locais iniciados:	7
Número de locais planejados:	10
Data prevista de término da inscrição:	23/11/2028
Fim planejado da coleta de dados:	23/11/2043
Primeira análise interina planejada:	30/05/2029

Tabela 5. Status do estudo CCTL019BBR02

Número de participantes esperados:	200
Número de participantes rastreados:	16
Número de participantes inscritos:	16
LLA	4
DLBCL	11
FL	1
Número de visitas M3 inseridas:	6
Número de visitas M6 inseridas:	4
Número de visitas M12 inseridas:	2
Número de visitas FUP do ano inseridas:	0

Tabela 6. Relação de Centros do estudo CCTL019BBR02

Site nº	Nome do Pesquisador Responsável	Instituição	Cidade	Data do SIV	Data de ativação	Estado
103	João Farias	Hospital Erasto Gartber	Curitiba	22-nov-23	24-nov-23	Recrutando
108	Wellington de Azevedo	Oncoclínicas	Belo Horizonte	12-Jan-24	5-abr-24	Recrutando
107	Giancarlo Fatobene	Hospital Vila Nova Star/I'dor	São Paulo	1-fev-24	20-fev-24	Recrutando
104	Jayr Filho	Hospital AC Camargo	São Paulo	2-fev-24	9-fev-24	Recrutando
105	Phillip Scheinberg	Hospital Beneficência Portuguesa	São Paulo	9-fev-24	20-fev-24	Recrutando
106	Celso da Silva	Hospital 9 de Julho	São Paulo	4-abr-24	25-jul-24	Recrutando
101	Tiago Freitas	Hospital São Rafael*	Salvador	05-set-24	Não ativado	Iniciado

* Site coordenador

Os principais desafios na realização deste estudo incluem:

- Dificuldade em alcançar o número de pacientes previstos no protocolo:** Inicialmente, o estudo estimava recrutar 200 participantes em pelo menos 10 serviços de saúde no Brasil. No entanto, essa meta pode não refletir a realidade prática, pois depende do número efetivo de infusões realizadas no país.
- Ausência de consentimento remoto no protocolo inicial:** O protocolo original não previa a possibilidade de consentimento remoto, conforme descrito no Ofício Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS. Isso é um problema especialmente para participantes de regiões distantes, já que as visitas de acompanhamento ocorrem apenas anualmente após o primeiro ano de infusão. Como resultado, alguns pacientes ainda aguardam as visitas anuais para serem incluídos no estudo.

3. **Dificuldade na obtenção de documentos dos pacientes:** Muitos pacientes enfrentam longas jornadas de tratamento, o que torna desafiadora a coleta de documentos essenciais para o estudo.

A equipe da Novartis Biociências S.A. tem demonstrado esforços e trabalhado intensamente para superar esses desafios, garantindo a coleta e o relato eficaz dos dados. Esses obstáculos ressaltam a importância de revisar periodicamente o protocolo do estudo, buscando ajustá-lo para representar com maior precisão as práticas de infusão no Brasil.

3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA ACUMULADOS

3.1 Pesquisas Clínicas

i. LLA - CCTL019B2202 (ELIANA)

No estudo ELIANA, 65 (82,2%) dos pacientes inscritos na coorte principal apresentaram remissão. A mediana da duração de resposta (DOR) foi de 46,8 meses, mostrando evidências de longo prazo para melhora sustentada da doença. O tratamento com Tisagenlecleucel reduziu o risco de progressão da doença ou morte e manteve a remissão, com uma sobrevida livre de eventos (do inglês, *event-free survival - EFS*) mediana de 23,7 meses.

A sobrevida global (do inglês, *overall survival - OS*) mediana não foi atingida, a probabilidade de sobrevivência estimada foi de 55,7% no mês 60, o que reforça a evidência de que o tratamento com Tisagenlecleucel fornece eficácia durável nesta população fortemente pré-tratada. Esses resultados apoiam o tratamento de pacientes pediátricos com LLA de células B recidivado/refratário (r/r) com Tisagenlecleucel.

No geral, o estudo CCTL019B2202 de cinco anos demonstra eficácia contínua e convincente da terapia com Tisagenlecleucel com altas taxas de remissão do tumor, duração sustentada da remissão e melhora nos escores de qualidade de vida em pacientes pediátricos e adultos jovens fortemente pré-tratados com LLA r/r de células B.

Os resultados desta análise final foram coerentes com as análises anteriores utilizadas para apoiar as autorizações de registro no Brasil e no mundo. Antes do Tisagenlecleucel, os pacientes incluídos neste estudo tinham opções de tratamento muito limitadas; especialmente pacientes com histórico de múltiplas linhas de terapia prévia e recidiva(s) e aqueles que tiveram transplante de células-tronco hematopoiéticas (do inglês, *Hematopoietic Stem Cell Transplantation -HSCT*) alogênico prévio.

Os resultados com Tisagenlecleucel apoiam a afirmação de que o benefício clínico geral supera o risco quando administrado por profissional da saúde devidamente treinado e em serviço

de saúde qualificado. O Tisagenlecleucel continua demonstrando uma grande melhora no tratamento desses pacientes com alta necessidade médica não atendida.

ii. LDGCB - CCTL019C2201 (JULIET)

A eficácia e segurança do Tisagenlecleucel foram avaliadas em 115 pacientes e todos os pacientes foram monitorados por 5 anos após a infusão. O desfecho primário de taxa geral de remissão (remissão completa + remissão parcial) por avaliação do Comitê de Revisão Independente foi de 54,5% (IC 95%:44.2, 64.6) para a Coorte Principal. 41 pacientes (41.4%) alcançaram remissão completa e 13 (13.1%) alcançaram remissão parcial. Esses resultados mostram que o Tisagenlecleucel é eficaz em induzir remissões em uma parcela significativa dos pacientes, sendo que a maioria dos respondentes alcançou remissão completa.

A mediana de duração de resposta (*Duration of Response – DOR*) censurando o HSCT para a Coorte Principal não foi atingida, sugerindo que muitos pacientes mantiveram uma resposta duradoura ao tratamento. Esse dado reflete a durabilidade da resposta ao Tisagenlecleucel em pacientes que não passaram por transplante de células-tronco hematopoéticas.

A mediana da sobrevida global censurando o HSCT para pacientes da Coorte Principal foi de 3,0 meses (IC 95%: 2.4, 6.2). A sobrevida global mediana para a coorte principal foi alcançada em 12,5 meses (IC 95%: 7.2, 34.2).

No geral, os dados de acompanhamento de longo prazo para este estudo apoiam ainda mais as conclusões feitas anteriormente, demonstrando eficácia convincente da terapia com Tisagenlecleucel com altas taxas de resposta tumoral e duração sustentada da resposta.

O perfil de segurança do Tisagenlecleucel permaneceu aceitável até 60 meses após a infusão em pacientes adultos com doença r/r LDGCB após pelo menos 2 linhas de terapia e que falharam no HSCT, ou não foram elegíveis ou não consentiram no HSCT autólogo.

iii. LF - CCTL019E2202 (ELARA)

Os dados do estudo CCTL019E2202, compreendendo uma população de LF r/r altamente pré-tratada e de alto risco, demonstram que a terapia com CTL019 fornece alta remissão completa com duração durável sustentada de resposta e sobrevida livre de progressão.

iv. Estudo de acompanhamento a longo prazo – 15 anos - CCTL019A2205B
(Estudo PAVO)

Com base em 439 pacientes acompanhados por uma mediana de 64,2 meses após a primeira infusão de células CAR-T, nenhuma nova preocupação de segurança ou um novo sinal de segurança foi identificado.

Além disso, as análises de 478 pacientes demonstram eficácia sustentada, tanto em termos de duração da resposta (DOR) quanto de sobrevida global (OS), da terapia com CD019 CAR-T em uma população de pacientes de mau prognóstico com doença recidivante/refratária. O acompanhamento de pacientes tratados com terapia com células CAR-T em ensaios patrocinados pela Novartis ou Penn continua por 15 anos.

3.2 Estudos não-intervencionais

i. PASS CCTL019B2401

Os resultados apresentados no presente relatório público são baseados nas datas de corte de dados de 04 de maio de 2023, obtidos do CIBMTR e EBMT, presentes no Relatório Anual de Segurança completo, publicado em 24 de agosto de 2023.

O acompanhamento de segurança e eficácia em longo prazo ainda é limitado e varia de acordo com o momento da aprovação das indicações registradas:

- ✓ o acompanhamento mediano da CIBMTR da infusão é de:

33,5 meses (1,3-67,3) para LLA,

31 meses (3,3-58,4) para LDGCB e

8 meses (5,7-9,7) para LF.

- ✓ O acompanhamento mediano do EBMT é de:

26,3 meses (2,1-51,4) para LLA e

27,9 meses (1,9-49) para LDGCB.

No geral, a relação benefício-risco do Tisagenlecleucel, com base em dados da prática clínica de mundo real, permanece favorável para todas as três indicações autorizadas. Para LLA e LDGCB, o acompanhamento mediano é mais robusto (cerca de 2 a 3 anos), mas ainda insuficiente para uma avaliação abrangente de eventos tardios, como recidivas ou toxicidades de longo prazo, incluindo o desenvolvimento de neoplasias secundárias. Para LF, o tempo de acompanhamento é particularmente curto (mediana de 8 meses), o que limita substancialmente qualquer análise conclusiva sobre os benefícios e riscos nesse subgrupo de pacientes.

Abaixo é possível verificar os dados comparados dos estudos em relação aos dados de eficácia encontrados.

Tabela 7. Comparação de eficácia entre o estudo B2401 (registros de vida real) e o estudo pivotal de ELIANA em LLA

	B2401 (LLA)	B2202 - ELIANA	
	CIBMTR N=985	EBMT N=138	N=79
Remissão completa, n (%) (95% IC) ¹	780 (86.9) (84.5, 89.0)	112 (87.5) (80.5, 92.7)	65 (82.3) (72.1, 90.0)
Duração da resposta em 60 meses, % (95% IC)	46.7 (39.1, 54.0)	NA	49.2 (34.6, 62.3)
Sobrevida livre de eventos em 60 meses, % (95% IC)	57.0 (52.9, 60.8)	NA	41.8 (29.1, 53.9)
Sobrevida global em 60 meses, % (95% IC)	57.4 (52.0, 62.3)	55.1 (38.40, 71.94)*	55.7 (43.6, 66.3)

¹ Durante o *follow up*

* Sobrevida global em 42 meses

A taxa de remissão completa é elevada em todos os cenários, com pequenas variações entre os estudos. Isso demonstra consistência na eficácia do Tisagenlecleucel em induzir remissões completas na LLA. Embora a remissão completa do ELIANA (82,3%) seja ligeiramente inferior à dos registros B2401 e CIBMTR, os resultados permanecem altamente significativos. A DOR em 60 meses nos estudos B2401 e ELIANA é comparável, com aproximadamente metade dos pacientes mantendo resposta duradoura após 5 anos. A ausência de dados do CIBMTR limita a análise de consistência entre as diferentes populações. A sobrevida livre de evento em 60 meses no estudo B2401 é consideravelmente superior à observada no ELIANA (57,0% vs. 41,8%). Isso pode refletir diferenças no manejo clínico, seleção de pacientes ou características basais.

A ausência de dados do CIBMTR dificulta uma análise mais abrangente. Os dados sugerem uma eficácia robusta e consistente do Tisagenlecleucel em diferentes cenários (estudos clínicos e registros de vida real). A elevada taxa de RC, combinada com a durabilidade da resposta e a OS comparáveis, confirma o valor terapêutico do tratamento.

Tabela 8. Comparação de eficácia entre o estudo B2401 e o estudo pivotal de JULIET

	B2401 (LLA)	EBMT	JULIET (C2201)
	CIBMTR N=1403	N=519	N=115
Taxa de Remissão Global, n (%) 95% IC	766 (61.0) (58.3, 63.7)	300 (61.9) (57.4, 66.2)	61 (53.0) (43.5, 62.4)
Remissão completa, n (%) (95% IC) ¹	585 (46.6)	112 (87.5)	45 (39.1)
Duração da resposta em 48 meses	37.2 (25.0, 49.5)	NA	60.8 (45.5, 73.1)
Sobrevida livre de progressão em 48 meses	16.2 (10.8, 22.6)	NA	31.5 (22.6, 40.8)
Sobrevida global em 48 meses, % (95% IC)	29.6 (23.7, 35.7)	32.5 (23.46, 41.54)*	34.7 (25.9, 43.7)

¹ Durante o follow up

* Sobrevida global em 42 meses

A taxa de remissão global do estudo pivotal JULIET e do estudo de vida real B2401 apresentam-se com taxas significativas e demonstram uma resposta global consistente ao tratamento. A remissão global é muito elevada no EBMT (87,5%), sugerindo um viés potencial nos dados de vida real, como seleção de pacientes ou falta de uniformidade nos critérios de avaliação. Nos estudos B2401 e JULIET, a remissão completa é mais modesta, mas ainda relevante (46,6% e 39,1%, respectivamente), indicando eficácia no controle da doença. A DOR no JULIET (60,8%) é significativamente superior à observada no CIBMTR (37,2%). Isso pode refletir maior rigor nos critérios de seleção de pacientes no estudo clínico pivotal, proporcionando respostas mais duradouras. Sobrevida livre de progressão em 48 meses no JULIET (31,5%) é cerca de duas vezes maior que a do CIBMTR (16,2%), sugerindo maior controle da progressão da doença em um ambiente clínico mais controlado. Esses dados destacam o impacto positivo no uso de protocolo padronizado e do acompanhamento rigoroso do paciente. A Sobrevida global em 48 meses é semelhante entre os três grupos, com resultados ligeiramente superiores no JULIET (34,7%) e EBMT (32,5%) em comparação ao CIBMTR (29,6%). Esses valores indicam que o tratamento com Tisagenlecleucel oferece benefícios sustentáveis de sobrevivência a longo prazo, mesmo em pacientes gravemente comprometidos.

4. ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA

4.1 Pesquisas clínicas

i. LLA - CCTL019B2202 (ELIANA)

Não surgiram novos sinais de segurança para o Tisagenlecleucel com o acompanhamento a longo prazo. O perfil de segurança permanece consistente com os resultados relatados anteriormente.

Com um acompanhamento de segurança mais longo superior a 5 anos, é mais evidente que a maioria dos eventos de segurança ocorre nas primeiras 8 semanas após a infusão de Tisagenlecleucel.

Todos os pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso a qualquer momento após a infusão. Os eventos adversos (EAs) mais frequentemente relatados, independentemente da relação medicamentosa do estudo a qualquer momento após a infusão ($\geq 30\%$ dos pacientes) foram síndrome de liberação de citocinas (SLC) (77,2%), pirexia (44,3%), hipogamaglobulinemia (40,5%), diminuição do apetite (38,0%), neutropenia febril (34,2%), cefaleia (34,2%), diarreia (32,9%), vômitos (32,9%), anemia (31,6%) e hipotensão, a contagem de neutrófilos diminuiu, a contagem de plaquetas diminuiu e a contagem de leucócitos diminuiu (todos os quatro EAs em 30,4%).

Os eventos adversos de interesses especiais relatados com mais frequência em qualquer momento após a infusão foram SLC (77,2%), infecções (75,9%), distúrbios hematológicos, incluindo citopenias (69,6%), depleção prolongada de células B normais ou agamaglobulinemia (58,2%), reações adversas neurológicas graves (44,3%), síndrome de lise tumoral (do inglês "*Tumor Lysis Syndrome - TLS*") (6,3%) e agravamento da doença do enxerto contra o hospedeiro [DECH, do inglês *Graft-versus-Host Disease (GVHD)* (3,8%)].

Entre os 80 pacientes que receberam a infusão de Tisagenlecleucel, 33 (41,3%) pacientes morreram. A maioria dessas mortes foi atribuída à progressão da doença subjacente.

ii. LDGCB - CCTL019C2201 (JULIET)

Nenhum novo sinal de segurança para Tisagenlecleucel surgiu com acompanhamento de longo prazo. Todos os pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso a qualquer momento após a infusão. Os eventos adversos mais frequentemente relatados, independentemente da relação medicamentosa do estudo a qualquer momento após a infusão ($\geq 25\%$ dos pacientes) foram SLC (57,4%), anemia (47,8%), contagem de leucócitos diminuída e pirexia (35,7% cada), contagem de neutrófilos diminuída (34,8%), contagem de plaquetas diminuída (33,9%), diarréia (31,3%), náusea (28,7%), fadiga (26,1%) e hipotensão (25,2%).

Eventos adversos graves foram relatados com mais frequência dentro de oito (8) semanas após a infusão de Tisagenlecleucel do que em outros períodos (48,7% dos pacientes em comparação com 30,0% dos pacientes em > 8 semanas a 1 ano e 40,4% dos pacientes > 1 ano após os períodos de infusão de Tisagenlecleucel).

Os eventos adversos de interesse especial mais frequentemente relatados em qualquer momento após a infusão foram distúrbios hematológicos, incluindo citopenias (78,3%), infecções (60,9%) e SLC (57,4%).

Dos 115 pacientes infundidos, 15 eventos malignos secundários (todos os graus) foram relatados em 13 pacientes (11,3%), incluindo 6 pacientes com malignidades hematológicas (5,2%) [Síndrome mielodisplásica, em 5 pacientes e Leucemia mieloblástica aguda, em 1 paciente] e nove pacientes com malignidades sólidas (7,8%).

76 (66,1%) pacientes foram a óbito. A maioria das mortes ocorreu (56/76 pacientes, 56/115 (48,7%) devido à progressão da doença de LDGCB.

iii. LF - CCTL019E2202 (ELARA)

O perfil geral de segurança dos pacientes infundidos com CTL019 foi consistente com o conhecimento existente sobre a segurança do CTL019 e nenhum novo sinal de segurança foi observado neste estudo. Os resultados deste estudo demonstram que o CTL019 oferece um benefício clinicamente significativo com um perfil de risco de segurança gerenciável em pacientes adultos com LF r/r, incluindo pacientes com características de alto risco para os quais opções terapêuticas eficazes que garantem respostas duráveis não estão disponíveis no momento.

4.2 Estudos não intervencionais

i. PASS CCTL019B2401

Nenhum novo sinal de segurança foi observado e, para os dados do CIBMTR, houve uma diminuição geral na frequência de SLC de grau ≥ 3 e neurotoxicidade em comparação com os estudos ELIANA (B2202) e JULIET (C2201), possivelmente devido à evolução das diretrizes de gerenciamento de SLC e neurotoxicidade e algumas diferenças nos pacientes tratados nos estudos de registro principais (onde critérios rigorosos de inclusão/exclusão foram seguidos) em comparação com aqueles tratados em evidências de mundo real e registrados no estudo B2401. Portanto, a segurança e a eficácia são consistentes com os resultados dos estudos de registro principais.

No geral, a relação benefício-risco do Tisagenlecleucel, com base em dados da prática clínica de mundo real, permanece favorável para todas as três indicações autorizadas.

É importante observar que os pacientes que estão sendo tratados com Tisagenlecleucel são acompanhados no ambiente pós-comercialização por 15 anos após a infusão de Tisagenlecleucel com atenção específica ao relato de longo prazo de malignidade secundária. A Tabela 9 abaixo mostra os dados de segurança comparativos dos estudos principais em relação do B2401.

Tabela 9. Comparação de segurança entre o estudo B2401 e os estudos pivotais de LLA (ELIANA) e LDGCB (JULIET)

	B2401 (LLA)		ELIANA B2202 N=79	B2401 (LDGCB)		JULIET C2201 N=115
	CIBMTR ^{1,2} N=912	EBMT ¹ N=128		CIBMTR ^{1,2} N=1278	EBMT ¹ N=485	
SLC	537 (58.3)	76 (59.4) ³	61 (77.2)	760 (59.5)	323 (66.6) ³	66 (57.4)
Graus 3/4	131 (14.2)	12 (9.4)	38 (48.1) ⁵	78 (6.1)	40 (8.2)	26 (22.6) ⁵
Grau 5	13 (14.1)	0 (0.0) ⁴	NA	8 (0.6)	2 (0.4)	NA
Neurotoxicidade	196 (21.3)	15 (11.7)	31 (39.2) ⁶	289 (22.6)	87 (18.1)	23 (20)
Graus 3/4	81 (8.8)	5 (3.9)	10 (12.7)	92 (7.2)	27 (5.8)	13 (11.3)
Grau 5	2 (0.2)	0	NA	5 (0.4)	0	NA
Neoplasma subsequente	11 (1.2)	1 (0.8)	1 (1.4)	59 (4.6)	15 (3.1)	13 (11.3)
Hipogamaglobulinemia	589 (64.0)	54 (43.5)	32 (40.5)	456 (35.7)	211 (44.3)	10 (8.7)
Síndrome de lise tumoral	21 (2.3)	2 (1.6)	4 (5.1)	14 (1.1)	2 (0.4)	2 (1.7)
Outras toxicidades	50 (5.4)	12 (9.4)	NA	49 (3.8)	74 (15.7)	NA
Toxicidade orgânica grau 3 ou 4	68 (7.4)	11 (8.6)	NA	57 (4.5)	44 (9.1)	NA
Infecção clinicamente significante	287 (31.2)	54 (42.9)	59 (74.7)	255 (20.0)	213 (44.2)	43 (37.4)
Morte	253 (27.5)	35 (27.3)	33 (41.8)	618 (48.4)	231 (47.6)	76 (66.1)
Morte < 30 dias pós infusão	22 (2.4)	6 (4.7)	2 (2.5)	45 (3.5)	26 (5.4)	3 (2.6)

¹ Dentro dos 100 dias da infusão

² Baseado no sistema de classificação ASTCT

³ Baseado no ASTCT/ASBMT, Penn, outro e sistema de classificação não especificado

⁴ 1 paciente com LLA morreu devido a SLC, entretanto SLC grau 5 não foi formalmente reportada pelo EBMT

⁵ Baseado no critério Penn

⁶ Dentro de 8 semanas da infusão

4.3 Risco de malignidade secundária de células T

Em novembro de 2023, a FDA dos Estados Unidos emitiu uma comunicação de segurança alertando sobre relatos de malignidades de células T, incluindo linfoma positivo para receptor de antígeno quimérico (CAR), em pacientes tratados com imunoterapias CAR-T direcionadas aos抗ígenos BCMA ou CD19. Os relatos foram baseados em dados de ensaios clínicos e eventos adversos pós-comercialização. Foi identificado riscos de malignidades de células T maduras, incluindo tumores positivos para CAR, podendo surgir já em algumas semanas após a infusão. A FDA determinou que o risco grave de malignidades de células T é aplicável a todas as terapias CAR-T direcionadas ao BCMA e CD19. Em 12 de abril de 2024, a bula para todas os produtos de terapia gênica a base de células CAR-T, imunoterapias autólogas de células T geneticamente modificadas dirigidas por BCMA e CD19, incluindo Kymriah®, foi atualizada com novas informações de segurança de efeito de classe para especificar o risco de malignidades de células T após o tratamento com essas terapias. Além disso, a agência americana destacou a necessidade de monitoramento vitalício de pacientes para detectar malignidades secundárias, com análises para presença do transgene CAR nas amostras de pacientes com casos de malignidades após tratamento com células CAR-T.

Mais detalhes: *FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies* (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>).

O PRAC (do inglês, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância, da European Medicines Agency (EMA), da União Europeia, após avaliar as evidências disponíveis no sistema EudraVigilance, recomendou, em junho de 2024, a atualização das informações de segurança para todos os produtos CAR-T, incluindo o Kymriah®, em relação ao risco de malignidade secundária de origem em células T. Essa recomendação inclui:

- ✓ Especificar o risco de malignidades de células T nas informações de segurança como um efeito de classe para essas terapias;
- ✓ Revisar e atualizar o Relatório de Minimização de Risco (RMP);
- ✓ Classificar a malignidade secundária de origem em células T como um risco importante associado a essas terapias.

Mais detalhes: *New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals (10-13 June 2024 PRAC)* (https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-10-13-june-2024_en.pdf)

product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-10-13-june-2024-prac_en.pdf).

Em 13 de dezembro de 2023 e 06 de fevereiro de 2024 foi enviado comunicado a Anvisa. Com base nas evidências disponíveis, não há relação causal direta entre Kymriah® e neoplasias malignas de células T secundárias por meio da oncogênese insercional. No entanto, a possibilidade de crescimento de um clone predisponente de células T maligna por meio de processo de fabricação (expansão celular) ou por meio de estimulação in vivo pelo envolvimento do antígeno CD19 não pode ser excluída no contexto de surgimento de malignidades secundárias de células T.

Consequentemente, o RMP foi revisado para incluir malignidade secundária de origem de células T como um risco importante identificado e a bula do produto foi atualizada e submetida à Anvisa em 11 de junho de 2024.

Considerando os dados monitorados até o momento com ocorrência isolada de malignidades de células T, que não é significativamente diferente da incidência conhecida de neoplasias de células T sem terapia CAR-T, a inclusão de neoplasias de células T (malignidade secundária de origem de células T) não altera o equilíbrio de risco de benefício positivo.

4.4 Resumo das preocupações de segurança

Riscos importantes identificados e potenciais são caracterizados, e as informações ausentes são descritas abaixo com base na totalidade das informações disponíveis e na experiência cumulativa de segurança. Reitera-se que nenhuma ação especial foi tomada ou está sendo proposta para os riscos abaixo e informações ausentes. Esses tópicos serão avaliados novamente no próximo PSUR do produto.

Riscos importantes identificados: síndrome de liberação de citocinas, reações adversas neurológicas graves, Infeções, síndrome de lise tumoral, depleção prolongada de células B normais / agamaglobulinemia, doenças hematológicas, incluindo citopenias.

Riscos potenciais importantes: edema cerebral, geração de lentivírus competentes para replicação, malignidades secundárias, incluindo oligo/monoclonalidade do local de inserção do vetor (será atualizado na próxima versão do PSUR para a categoria de riscos importantes identificados para malignidades de células T, enquanto outras malignidades secundárias permanecem como risco potencial importante), nova ocorrência ou exacerbação de uma doença autoimune, agravamento da doença do enxerto contra o hospedeiro, transmissão de agentes infecciosos, diminuição da viabilidade celular devido ao manuseio inadequado do produto.

Informações ausentes: utilização na gravidez e lactação, utilização em pacientes com HBV/HCV/HIV, utilização em pacientes com envolvimento ativo do SNC por malignidade, segurança a longo prazo, imunogenicidade.

4.5 Plano de Gerenciamento de Riscos

Medidas adicionais de minimização de risco, incluindo o Programa de Distribuição Controlada e Material Educacional, são obrigatórias, para minimizar os riscos de 'Síndrome de liberação de citocinas', 'Reações adversas neurológicas graves' e 'Diminuição da viabilidade celular devido ao manuseio inadequado do produto', respectivamente.

O Plano de Farmacovigilância inclui dois estudos PASS: CCTL019A2205B (cenário de estudo clínico) e CCTL019B2401 (cenário pós-comercialização).

5. NOVOS ACHADOS NÃO CLÍNICOS

Não houve novos achados importantes de segurança em estudos não clínicos in vivo e in vitro durante o intervalo de relato.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES

Dentro dos tópicos adicionais significativos que podem ser abordados sobre o produto, destaca-se:

6.1 Visão geral da qualidade: OOS (*Out-of-specification*)

Dada a complexidade dos produtos de terapia avançada e a natureza do Kymriah® como um produto autólogo, alguns lotes podem não atender a todas as especificações de liberação autorizada e são considerados OOS (fora de especificação). A Novartis fornece um lote OOS para tratamento em circunstâncias excepcionais em conformidade com a legislação local, conforme a IN 270 de 2023.

A segurança e a eficácia após a infusão de Kymriah® OOS com base em especificações comerciais são avaliadas no estudo de acompanhamento de longo prazo PASS CTL019B2401.

Os dados sugerem que os pacientes infundidos com o produto Kymriah® < 70% de viabilidade celular (OOS) podem ter um perfil de risco-benefício comparável aos pacientes infundidos com o produto ≥ 70% de viabilidade celular. No entanto, considerando o número total esparso de lotes com

viabilidade < 70% envolvidos, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados. A Novartis continuará a avaliar a segurança e a eficácia em pacientes tratados com o produto OOS no ambiente comercial.

6.2 Visão geral de importação e logística

Devido a especificidade dos produtos de terapia celular CAR-T, o Centro de Aférese/Processamento Celular deve ser qualificado pela Novartis conforme critérios de qualidade para realizar a coleta, processamento celular (testes e criopreservação), armazenamento, transporte e envio do material de leucaférese.

O Centro de Tratamento (hospital), deve ser qualificado pela Novartis, com treinamento dos profissionais envolvidos para que possa receber, manipular e gerenciar o produto adequadamente.

O processo de certificação ocorre em 3 fases:

1. Fase de Qualificação;
2. Fase de Treinamento;
3. Fase de Certificação.

As fases 1 e 2 podem acontecer em paralelo, porém o centro só estará certificado após a conclusão de todas as etapas das 3 fases.

A lista dos hospitais qualificados para administração do produto e dos centros de processamento de células pode ser verificada no item 8 deste relatório.

7. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO

A eficácia do Tisagenlecleucel foi estabelecida com base na taxa de remissão completa e na duração da resposta nas indicações aprovadas r/r LLA, r/r LDGCB e r/r LF. O perfil de segurança do Tisagenlecleucel é bem caracterizado.

Alguns riscos do Tisagenlecleucel podem estar ligados ao seu mecanismo de ação, que envolve a expansão e ativação de células T direcionadas para eliminar células B CD19-positivas. A SLC é uma resposta inflamatória sistêmica causada pela liberação de citocinas devido à ativação de células T. A depleção prolongada de células B normais e, subsequentemente, hipo ou agamaglobulinemia é resultado de células CAR-T atacando células B CD19 positivas normais. Os principais riscos importantes identificados do Tisagenlecleucel incluem “Síndrome de liberação de citocinas” e

“Reações adversas neurológicas graves”. A revisão de todos os riscos importantes identificados no PSUR (13 de agosto de 2022 a 12 de agosto de 2023) não revelou novas preocupações de segurança. As neoplasias malignas secundárias (incluindo oligo ou monoclonalidade do local de inserção do vetor) apresentavam-se como o principal risco potencial importante do Tisagenlecleucel. No entanto, com as avaliações recentes sobre a origem de malignidade secundária de células T, considerando o efeito de classe, ele está sendo classificado como risco importante identificado. As malignidades secundárias diferentes da origem das células T permanecem como um risco potencial importante. A avaliação de todos os outros riscos potenciais importantes não revelou evidências que apoiassem uma relação causal entre os eventos dentro do escopo do respectivo risco e a exposição ao Tisagenlecleucel neste período. Os riscos são devidamente comunicados e gerenciados por meio da bula do medicamento atual, programa de distribuição controlada e programa educacional.

Em geral, os benefícios da terapia com Tisagenlecleucel, incluindo remissões completas e de longo prazo quando comparados aos padrões atuais de atendimento, superam os riscos. Os dados de segurança recuperados durante o intervalo de relatório do PSUR não alteram o perfil de segurança conhecido do Tisagenlecleucel para as indicações r/r LLA, r/r LDGCB e r/r LF. Tendo em vista o prognóstico grave destas doenças após várias linhas de vários tratamentos anticancerígenos, como quimioterapia convencional, imunoquimioterapia, radiação e HSTC, a relação benefício-risco do Tisagenlecleucel para essas indicações é considerada favorável (e inalterada).

8. DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL

Abaixo é apresentada a lista dos hospitais qualificados para administração do produto e dos centros de processamento de células.

Tabela 10. Lista dos hospitais qualificados para administração do produto e dos centros de processamento de células

#	Centros de Tratamentos	Localização	Centros de processamento de células	Localização do Centro de Processamento de Células	Data da última qualificação
1	Centro de Câncer AC Camargo	São Paulo - SP	Grupo GSH	São Paulo - SP	26/04/2022
2	Hospital Israelita Albert Einstein	São Paulo - SP	Hospital Israelita Albert Einstein	São Paulo - SP	09/06/2022
3	Cidade Médica das Américas	Rio de Janeiro - RJ	Procell - Terapia Celular	Niterói - RJ	28/02/2023
4	Complexo Hospitalar de Niterói	Niterói - RJ	Procell - Terapia Celular	Niterói - RJ	16/08/2022
5	Hospital Erasto Gaertner	Curitiba - PR	Grupo GSH	São Paulo - SP	26/04/2022
6	Hospital Beneficência Portuguesa	São Paulo - SP	Grupo GSH	São Paulo - SP	18/07/2022
7	Hospital Nossa Senhora das Graças	Curitiba - PR	Instituto Pasquini	Curitiba - PR	11/10/2022

8	Hospital Nove de Julho	São Paulo - SP	Grupo GSH	São Paulo - SP	06/10/2022
9	Hospital Pequeno Príncipe	Curitiba - PR	Instituto Pasquini	Curitiba - PR	08/03/2023
10	Hospital Samaritano de Botafogo	Rio de Janeiro - RJ	Procell - Terapia Celular	Niterói - RJ	28/02/2023
11	Hospital Samaritano de Higienópolis	São Paulo - SP	Hospital Israelita Albert Einstein	São Paulo - SP	29/11/2022
12	Hospital São Lucas	Rio de Janeiro - RJ	Procell - Terapia Celular	Niterói - RJ	16/08/2022
13	Hospital Sírio Libanês DF	Brasília - DF	Hospital Sírio Libanês SP	São Paulo - SP	09/11/2023
14	Hospital Sírio Libanês	São Paulo - SP	Hospital Sírio Libanês SP	São Paulo - SP	16/03/2023
15	Oncobio	Nova Lima - MG	Núcleo de Oncologia e Hematologia	Belo Horizonte - MG	11/10/2022
16	Centro de Excelência Oncológica	Rio de Janeiro - RJ	Procell - Terapia Celular	Niterói - RJ	12/07/2023
17	Hospital São Rafael	Salvador - BA	Hospital São Rafael	Salvador - BA	13/07/2022
18	Hospital Vila Nova Star	São Paulo - SP	Grupo GSH	São Paulo - SP	12/08/2022
19	Hospital Brasília	Brasília - DF	Grupo Vita	Brasília - DF	08/01/2024



20	Hospital Monte Klinikum	Fortaleza - CE	HEMOCE	Fortaleza - CE	25/03/2024
----	-------------------------	----------------	--------	----------------	------------

9. CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados pela empresa Novartis, provenientes de pesquisas clínicas de longo prazo e estudos observacionais pós-registro com pacientes tratados com Kymriah®, a Anvisa conclui que o balanço benefício-risco do Tisagenlecleucel permanece favorável e inalterado.

Os resultados discutidos até o momento sustentam a relevância do Kymriah® (Tisagenlecleucel) como opção terapêutica inovadora, mas reforçam a necessidade de monitoramento rigoroso pós-comercialização, com foco nos eventos adversos graves, especialmente SLC e neurotoxicidade. A exigência de estudos observacionais de longo prazo continua fundamental para avaliar a segurança, eficácia sustentada e impacto em subgrupos específicos.

O avanço na redução de recidivas e outros marcos clínicos alcançados é significante, mas é crucial que protocolos clínicos robustos de tratamento e farmacovigilância sejam implementados, assegurando que a introdução do produto no mercado brasileiro siga os mais altos padrões de segurança e eficácia. Além disso, é essencial promover a qualificação de centros e profissionais especializados para o manejo de toxicidades associadas e a ampliação do acesso controlado à terapia, considerando o alto custo e complexidade envolvidos.

10. LISTA DE ABREVIAÇÕES

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy

ASBMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation

BCMA: B-Cell Maturation Antigen

CAR: Receptor de Antígeno Quimérico

CD19: Cluster of Differentiation 19

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CTL019: Codificação para o Tisagenlecleucel no programa de desenvolvimento clínico

DECH: Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (GVHD - Graft-versus-Host Disease)

DOR: Duration of Response

EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GVHD: Graft-versus-Host Disease (Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro)

HBV: Hepatite B Virus

HCV: Hepatite C Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IC: Intervalo de Confiança

IN: Instrução Normativa

LDGCB: Linfoma Difuso de Grandes Células B

LF: Linfoma Folicular

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B

MRD: Doença Residual Mínima (Minimal Residual Disease)

OOS: Fora de Especificação (Out-of-Specification)

OS: Sobrevida Global (Overall Survival)

PASS: Estudo Pós-Autorização de Segurança (Post-Authorization Safety Study)

PR: Resposta Parcial (Partial Response)

PRAC: Comitê de Avaliação de Riscos em Farmacovigilância (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PSUR: Relatório Periódico de Atualização de Segurança (Periodic Safety Update Report)

QRM: Gerenciamento de Risco da Qualidade (Quality Risk Management)

RC: Resposta Completa (CR - Complete Response)

SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS - Cytokine Release Syndrome)

SLE: Sobrevida Livre de Eventos (EFS - Event-Free Survival)

TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

TLS: Tumor Lysis Syndrome (Síndrome de Lise Tumoral)

UE: União Europeia