

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)

Ciclo de Avaliação 2025

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, 2026. 31p

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

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	6
1.1.	INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE KYMRIAH®	6
1.2.	APRESENTAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA	6
1.3.	PRAZO DE VALIDADE E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	6
1.4.	LOCAIS DE FABRICAÇÃO, CONTROLE DE QUALIDADE E EMBALAGEM.....	6
1.5.	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA.....	6
1.6.	STATUS DA AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO NO MUNDO.....	7
2.	ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS DE MONITORAMENTO	8
2.1.	PESQUISAS CLÍNICAS.....	8
i.	LLA - CCTLO19B2202 (estudo ELIANA).....	8
ii.	LDGCB - CCTLO19C2201 (estudo JULIET).....	9
iii.	LF - CCTLO19E2202 (estudo ELARA).....	9
iv.	Estudo de acompanhamento a longo prazo - 15 anos - CCTLO19A2205B (Estudo PAVO).....	9
2.2.	PESQUISAS CLÍNICAS EM ANDAMENTO.....	9
2.3.	ESTUDOS NÃO-INTERVENCIÓNAIS.....	10
i.	PASS CCTLO19B2401.....	12
ii.	CCTLO19BBR02	13
3.	ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA ACUMULADOS	16
3.1.	PESQUISAS CLÍNICAS.....	16
i.	LLA - CCTLO19B2202 (ELIANA)	16
ii.	LDGCB - CCTLO19C2201 (JULIET)	16
iii.	LF - CCTLO19E2202 (ELARA).....	17
iv.	Estudo de acompanhamento a longo prazo - 15 anos - CCTLO19A2205B (Estudo PAVO).....	18
3.2.	ESTUDOS NÃO-INTERVENCIÓNAIS.....	18
i.	PASS CCTLO19B2401.....	18
4.	ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA	21
4.1.	PESQUISAS CLÍNICAS	21
i.	LLA - CCTLO19B2202 (ELIANA)	21
ii.	LDGCB - CCTLO19C2201 (JULIET)	21
iii.	LF - CCTLO19E2202 (ELARA).....	22
4.2.	ESTUDOS NÃO INTERVENCIÓNAIS	23

i. PASS CCTLO19B2401.....	23
4.3. RISCO DE MALIGNIDADE SECUNDÁRIA DE ORIGEM EM CÉLULAS T	25
4.4. VISÃO GERAL SOBRE SINAIS:	26
4.5. RESUMO DAS PREOCUPAÇÕES DE SEGURANÇA	27
4.6. PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCOS	27
5. NOVOS ACHADOS NÃO CLÍNICOS	27
6. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES	28
6.1. VISÃO GERAL DA QUALIDADE: OOS (OUT-OF-SPECIFICATION).....	28
6.2. VISÃO GERAL DE IMPORTAÇÃO E LOGÍSTICA	28
7. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO	29
8. CONCLUSÃO.....	30
9. LISTA DE ABREVIações.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Status do registro do produto no mundo	7
Tabela 2. Estudo não-intervencional com coleta de dados primários.....	10
Tabela 3. Estudo não-intervencional com uso de dados secundários	11
Tabela 4. Informações gerais do estudo CCTLO19BBR02	14
Tabela 5. Status do estudo CCTLO19BBR02	14
Tabela 6. Relação de Centros do estudo CCTLO19BBR02	15
Tabela 7: Comparação de eficácia entre o estudo B2401 (registros de vida real) e o estudo pivotal de ELIANA em LLA	20
Tabela 8. Comparação de eficácia entre o estudo B2401 e o estudo pivotal de JULIET em LDGCB	20
Tabela 9. Comparação de segurança entre o estudo B2401 e os estudos pivotais de LLA (ELIANA) e LDGCB (JULIET)	24

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, relativo ao ciclo de avaliação de 2025. Destaca-se que as análises refletem datas de corte distintas por disponibilidade de dados.

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 2025.

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 $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ 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 Gene 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 23 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 23 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 19 de setembro de 2023.

Kymriah[®] deve ser administrado em serviço de saúde que tenha sido qualificado pela empresa Novartis Biociências S.A., que é o titular do registro do produto no Brasil. O uso deste medicamento 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 da autorização de registro 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 é detentora do registro em 44* 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 (30 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

País/região em que a Novartis é atualmente a detentora do registro	Data de aprovação		
	LLA pediátrica de células B	LDGCB	LF
Austrália	13/dezembro/2018	13/dezembro/2018	pendente
Japão	26/março/2019	26/março/2019	26/agosto/2022
Israel	26/março/2019	26/março/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	03/março/2020	03/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	Não aplicável

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

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

* No último relatório, a Irlanda do Norte foi listada como um país da UE/EEE, no entanto, neste período, a Irlanda do Norte foi excluída da UE/EEA e incluída no Reino Unido para refletir o tratado Windsor, portanto, não há alteração dos países onde o produto encontra-se aprovado.

2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS DE MONITORAMENTO

2.1. Pesquisas Clínicas

No DLP (*Data Lock Point*) até 12 de agosto de 2025, a exposição cumulativa de pacientes tratados com Tisagenlecleucel em várias indicações no programa de desenvolvimento clínico foi de 1.261 pacientes. Foram tratados com Kymriah® 688 pacientes em estudos concluídos e 573 pacientes em estudos em andamento.

i. LLA - CCTLO19B2202 (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**. 80 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 concluído**.

Noventa e sete (97) pacientes receberam a infusão até a data de avaliação. O 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), o estudo foi concluído em 28-maio de 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 505 pacientes após infusão de CAR-T em um estudo de tratamento anterior entraram neste estudo, compreendendo o conjunto de segurança para este estudo até a data de corte de 11 de março de 2025.

2.2. Pesquisas Clínicas em andamento

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 5,8%, 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.

A experiência de segurança proveniente de oito estudos não intervencionais em andamento e cinco concluídos apresentados a seguir, não levantou nenhuma nova preocupação de segurança para o produto. Não foram observadas novas descobertas de segurança durante o intervalo de monitoramento deste relatório, 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
CCTL019C2401	Concluído durante o período deste relatório	Pacientes com LDGCB tratados com CTL019	Estudo não inteveucional 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)	87*
CCTL019BBR02	Em andamento	Pacientes com malignidades de linfócitos B tratados com tisagenlecleucel	Estudo de Registro no Brasil para avaliar a eficácia e segurança em longo prazo de pacientes com malignidades de linfócitos B tratados com tisagenlecleucel.	21

Código de Estudo Novartis	Status do Estudo	Indicação	Título do estudo	Número de pacientes inscritos
CCTL019A0AU02	Em andamento	Pacientes com malignidades de linfócitos B tratados com CTL019	Registro australiano para avaliar os desfechos de eficácia e segurança em longo prazo de pacientes com malignidades de linfócitos B tratados com CTL019	248

* Dos 88 pacientes inscritos, um paciente morreu durante o processo de triagem e nunca recebeu infusão de Kymriah®, portanto, apenas 87 pacientes foram totalmente incluídos no estudo.

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>	3.433
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>	406
CCTL019E1401 (PASS)	Em andamento	Pacientes com FL tratados com CTL019	<i>Japan registry of patients with FL eligible for CTL019 treatment</i>	109
CCTL019A0FR01R (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>	941#
CCTL019E2203	Em andamento	Linfoma folicular recidivado ou refratário	<i>Comparação dos desfechos clínicos entre pacientes tratados com tisagenlecleucel no Estudo CCTL019E2202 versus uma coorte retrospectiva do mundo real de pacientes tratados com padrão de cuidado para linfoma folicular recidivado ou refratário</i>	0
CCTL019C2002	Em andamento	Linfoma difuso de grandes	<i>Comparação dos desfechos clínicos entre pacientes</i>	169

Código de estudo Novartis	Status do estudo	Indicação	Título do estudo	Número de pacientes inscritos
		células B recidivado ou refratário	<i>tratados com tisagenlecleucel no estudo JULIET versus uma coorte retrospectiva do mundo real de pacientes tratados com padrão de cuidado para linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário.</i>	
CCTL019BBR01	Concluído	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>	95
CCTL019CDE01 (Programa de acesso gerenciado antecipado)	Concluído	Pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, com subsequente comparação histórica com tisagenlecleucel	<i>Revisão retrospectiva de prontuários para pacientes adultos alemães com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, com subsequente comparação histórica com tisagenlecleucel com base no estudo JULIET (CCTL019C2201)</i>	115
CCTL019BUS08	Concluído	Pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados com tisagenlecleucel	<i>Kymriah – Efetividade no mundo real em LLA (KareALL): um estudo retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes com LLA tratados com tisagenlecleucel.</i>	79
CCTL019CCA01R	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 em um cenário de vida real.

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/Canadá 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, relatório intermediários de 5 anos (começando em 2020) e é esperado que relatório final dos resultados do estudo esteja disponível em dezembro de 2038.

Os resultados deste relatório anual de segurança, com data de corte de dados até 04 de março de 2025 (CIBMTR) e 12 de dezembro de 2024 (EBMT) demonstraram que a segurança e a eficácia de Kymriah® no cenário pós-comercialização são geralmente consistentes com os resultados dos ensaios clínicos de registro pivotais do produto, e que nenhum novo sinal de segurança foi identificado. Pacientes tratados com Tisagenlecleucel são incentivados a serem acompanhados no cenário pós-comercialização por 15 anos após a infusão de Tisagenlecleucel, com atenção especial à notificação a longo prazo de neoplasias malignas secundárias (incluindo neoplasias malignas secundárias de origem em células T), além de gestações, infecções, citopenias, hipogamaglobulinemia, deficiência de células B e/ou aplasia. No geral, a relação benefício-risco do Tisagenlecleucel, com base em dados de prática clínica em situações reais, permanece favorável para o produto.

ii. CCTLO19BBR02

O estudo BBR02 é um estudo não intervencional pós-comercialização prospectivo de registro de 15 anos em três coortes que tem o intuito de 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 prontos para atividade de recrutamento, sendo que a expectativa é que mais 3 centros sejam incluídos.

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 do recrutamento:	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 selecionados:	22
Número de participantes recrutados:	22
LLA	5
DLBCL	16
FL	1
Número de visitas M3 registradas:	19
Número de visitas M6 registradas:	12
Número de visitas M12 registradas:	9
Número de visitas de acompanhamento anual registradas:	5

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 Arias	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	16-out-24	Recrutando

* Centro 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.

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 trabalho 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 hematopoéticas (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. **Este estudo foi concluído em 17-11-2022.**

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. **Este estudo foi concluído em 22-12-2022.**

iii. LF - CCTLO19E2202 (ELARA)

No estudo ELARA, a eficácia e segurança do Tisagenlecleucel foi avaliada em 97 pacientes. Destes, 94 pacientes tinham doença mensurável na linha de base pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) e foram incluídos na análise de eficácia (*Efficacy Analysis Set* [EAS]). Kymriah® foi administrado para todos os pacientes incluídos.

Entre os 94 pacientes com doença mensurável antes da infusão incluídos na análise de eficácia, com duração mediana de acompanhamento de 17 meses, RC foi observada em 65 pacientes (69%, IC 95%: 58,8, 78,3); 16 (17%) alcançaram RP.

A TRG por avaliação CRI foi de 86% (81 pacientes) (IC 95%: 77,5, 92,4). Todos os pacientes responsivos obtiveram sua resposta (RC ou RP) na primeira avaliação da doença pós-infusão realizada. Dos 65 pacientes que obtiveram RC, 15 pacientes inicialmente tiveram uma RP. A maioria dos pacientes converteu para RC dentro de 6 meses após a infusão. Nenhum paciente que recebeu infusão de Kymriah® foi transplantado enquanto estava em resposta (RC ou RP).

A probabilidade de um paciente permanecer em resposta (DDR) ≥ 9 meses foi de 76% (IC 95%: 64,6, 84,2), enquanto a probabilidade de um paciente que atingiu uma RC permanecer em resposta ≥ 9 meses foi de 87% (95 % CI: 74,7, 93,1). A probabilidade de permanecer livre de progressão (SLP) no mês 12 foi de 67% (IC 95%: 56,0, 75,8), enquanto a probabilidade de sobrevida (SG) no mês 12 foi de 95% (IC 95%: 88,0, 98,2).

As análises de subgrupo demonstraram uma TRC homogênea e consistente em todos os subgrupos, incluindo os seguintes subgrupos com prognósticos de alto risco: alto escore FLIPI (TRC de 63%), TCTH prévio (TRC de 66%), POD24 (TRC de 59%) e duplo refratariedade (TRC de 66%).

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 altas taxas de remissão completa com duração durável sustentada de resposta e sobrevida livre de progressão. **Este estudo foi concluído em 28-05-2025.**

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

Com base em 505 pacientes acompanhados por uma mediana de 80,1 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 353 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 março 2025 (CIBMTR) e 12 de dezembro 2024 (EBMT), incluídos no Relatório Anual de Segurança completo, com data do relatório interino de 15 de agosto de 2025.

O acompanhamento de segurança e eficácia em longo prazo ainda é limitado e varia de acordo com o momento da aprovação das indicações registradas. Observa-se que para os pacientes com ALL e pacientes com DLBCL (Coorte 1), o número de pacientes relatados pode diminuir

anualmente, já que a inclusão terminou em 31 de dezembro de 2023, e os dados relatados diminuem após o primeiro ano, por diversos motivos:

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

25,1 meses (0,2-86,2) para LLA,

13,2 meses (0,1-76,3) para LDGCB e

12,2 meses (2,6,-24,9) para LF.

- ✓ O acompanhamento mediano do EBMT é de:

24 meses (0,0-66,0) para LLA e

11,2 meses (0,0-61,7) 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 aprovadas.

O Relatório de Avaliação de Risco Interino de 5 anos (15-agosto-2025) demonstrou com base no uso secundário de dados dos registros do CIBMTR e EBMT, que a segurança e a eficácia de Kymriah no cenário pós-comercialização são geralmente consistentes com os resultados dos principais estudos clínicos de registro para indicações aprovadas. A segurança continua a melhorar, provavelmente devido a intervenções anteriores para algoritmos de manejo de SLC (Síndrome de Liberação de Citocinas) e NT/ICANS baseados em diretrizes de consenso (todas as indicações), bem como pacientes tratados com menor carga de doença (LLA pediátrica-YA). Nenhum novo sinal de segurança foi identificado.

Pacientes tratados com tisagenlecleucel são incentivados a serem acompanhados no cenário pós-comercialização por 15 anos após a infusão de tisagenlecleucel, com atenção específica à notificação a longo prazo de malignidades secundárias (incluindo malignidades secundárias de origem em células T), além de gestações, infecções, citopenias, hipogamaglobulinemia, deficiência de células B e/ou aplasia. No geral, a relação benefício-risco do tisagenlecleucel, com base em dados de prática clínica do mundo real, permanece favorável para todas as três indicações aprovadas.

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=952	EBMT N=175	N=79
Remissão completa, n (%) (95% IC) ¹	827 (86.9) (84.6, 89.0)	154 (90,1) (84,6, 94,1)	65 (82.3) (72.1, 90.0)
Duração da resposta em 66 meses, % (95% IC)	48.1 (42.5, 53.6)	NA	49.2 (34.6, 62.3) [#]
Sobrevida livre de eventos em 66 meses, % (95% IC)	57.0 (52.9, 60.8)	NA	41.8 (29.1, 53.9) ^{##}
Sobrevida global em 66 meses, % (95% IC)	56.0 (51.8, 59.9)	64.2 (54.7, 73.8)*	55.7 (43.6, 66.3)

¹ Durante o *follow up*

[#] Duração da resposta em 60 meses, ^{##}sobrevida livre de eventos em 60 meses

*Sobrevida global em 63 meses

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

	B2401 (LDGCB)		JULIET (C2201)
	CIBMTR N=1405	EBMT N=720	N=115
Taxa de Remissão Global, n (%) 95% IC	878 (62.5) (59.9, 65.0)	468 (65.8) (62.2, 69.3)	61 (53.0) (43.5, 62.4)
Remissão completa, n (%) (95% IC) ¹	687 (48.9)	352 (49.5)	45 (39.1)
Duração da resposta em 60 meses	42.7 (38.0, 47.3)	NA	60.5 (46.3, 72.0)
Sobrevida livre de progressão em 60 meses	17.6 (14.8, 20.6)	NA	28.3 (19.5, 37.8)
Sobrevida global em 60 meses, % (95% IC)	28.5 (25.1, 31.9)	29.4 (23.8, 35.0)	31.7 (23.1, 40.6)

¹ Durante o *follow up*

* Sobrevida global em 36 meses

4. ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA

4.1. Pesquisas Clínicas

i. LLA - CCTLO19B2202 (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. **Este estudo foi concluído em 17-11-2022.**

ii. LDGCB - CCTLO19C2201 (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%), diarreia (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. **Este estudo foi concluído em 22-12-2022.**

iii. LF - CCTLO19E2202 (ELARA)

O perfil de segurança do tisagenlecleucel observado na análise de acompanhamento a longo prazo foi consistente com os relatórios publicados. Não foram observados novos sinais de segurança ou mortalidade relacionada ao tratamento. Infecções de qualquer grau em qualquer momento após a infusão ocorreram em 16 (16,5%) pacientes, com 9 (9,3%) apresentando grau ≥ 3 .

No sexto mês, a probabilidade de resolução (definida como obtenção de resultados laboratoriais de grau ≤ 2) de qualquer citopenia foi de 82,0% e, para todas as citopenias (leucopenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia e linfopenia), variou de 70% a 100%. No mês 24, a probabilidade de resolução foi de 96,7% para qualquer citopenia. Hipogamaglobulinemia de qualquer grau foi observada em 11 (11,3%) pacientes, com 1 (1%) relatando grau ≥ 3 (Tabela 4 suplementar). Além disso, 2 pacientes desenvolveram eventos neurológicos graves >8 semanas após a infusão de tisagenlecleucel (1 possível leucoencefalopatia multifocal progressiva [início, dia 238 do estudo] em um paciente que tinha síndrome de neurotoxicidade associada a células imunoefetoras de grau 4 em andamento no momento da morte, que foi devido à eutanásia, e 1 encefalopatia [início, dia 345 do estudo] em curso no momento da morte devido a linfocitose hemofagocítica). Todos os outros eventos neurológicos haviam sido resolvidos no momento do corte dos dados.

Vinte e dois pacientes (22,7%) receberam ≥ 1 novo medicamento antineoplásico após o tisagenlecleucel, principalmente devido à doença estável ou progressiva. Dois pacientes apresentaram uma neoplasia maligna secundária durante este acompanhamento de longo prazo (carcinoma de células escamosas e carcinoma de células transicionais da bexiga, respectivamente). Além disso, ocorreram três novas mortes durante esse período de acompanhamento atualizado de dois anos (doença progressiva, $n = 1$; e eventos adversos graves, $n = 2$ [carcinoma urotelial da bexiga e doença do enxerto contra o hospedeiro após TCTH alogênico, respectivamente]). Nenhuma das neoplasias malignas ou mortes foi considerada relacionada ao tratamento do 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. **Este estudo foi concluído em 28-05-2025.**

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 encorajados a serem acompanhados no ambiente pós-comercialização por 15 anos após a infusão de Tisagenlecleucel com atenção específica ao relato de longo prazo de malignidade secundária de origem das células T. No geral, a relação benefício-risco do tisagenlecleucel, com base em dados da prática clínica real, continua favorável para todas as três indicações autorizadas.

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)			B2401 (LDGCB)		
	CIBMTR ^{1,2} N=956	EBMT ¹ N=175	ELIANA B2202 N=79	CIBMTR ^{1,2} N=1411	EBMT ¹ N=720	JULIET C2201 N=115
SLC	566 (59.2)	94 (78.3)	61 (77.2)	864 (61.2)	429 (85.0)	66 (57.4)
Graus ¾	131 (14.2)	16 (17.1) ³	38 (48.1) ⁵	97 (6.9)	52 (12.1) ³	26 (22.6) ⁵
Grau 5	13 (14.1)	0 (0.0) ⁴	NA	9 (0.6)	1 (0.2) ⁴	NA
Neurotoxicidade	208 (21.8)	17 (14.0)	31 (39.2) ⁶	319 (22.6)	114 (22.6)	23 (20)
Graus ¾	90 (9.4)	5 (5.5)	10 (12.7)	104.7 (7.4)	29 (44.0)	13 (11.3)
Grau 5	2 (0.2)	0	NA	6 (0.4)	0	NA
Neoplasma subsequente	20 (2.1)	2 (1.1)	1 (1.4)	103 (7.3)	29 (4.0)	13 (11.3)
Hipogamaglobulinemia	601 (62.9)	80 (71.4)	32 (40.5)	500 (35.4)	293 (61.8)	10 (8.7)
Síndrome de lise tumoral	22 (2.3)	3 (2.6)	4 (5.1)	14 (1.0)	3 (0.6)	2 (1.7)
Outras toxicidades	51 (5.3)	25 (21.7)	NA	53 (3.8)	155 (31.8)	NA
Infecção clinicamente significante	297 (31.1)	NA	59 (74.7)	288 (20.4)	NA	43 (37.4)
Morte	358 (37.4)	48 (27.7)	33 (41.8)	861 (61.0)	394 (55.0)	76 (66.1)
Morte < 30 dias pós infusão	22 (2.3)	5 (10.4)	2 (2.5)	48 (3.4)	39 (9.8)	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 origem em células T

Em novembro de 2023, a FDA dos Estados Unidos emitiu uma comunicação de segurança alertando sobre relatos de malignidades secundárias de origem em células T, incluindo linfoma positivo para receptor de antígeno quimérico (CAR), em pacientes tratados com imunoterapias CAR-T direcionadas aos antígenos 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 todos 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 em: 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 incluiu:

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

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

Em 13 de dezembro de 2023, 06 de fevereiro de 2024, 22 de abril de 2024 e 25 de Julho de 2024 foram enviados comunicados a Anvisa sobre este cenário. 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.

Em Dezembro de 2024, conforme solicitado pela Gerência de Farmacovigilância da ANVISA, foi submetido uma Carta aos Profissionais de Saúde, em linha com as ações adotadas pelo EMA, sobre: ***Terapias com células T CAR dirigidas por CD19 ou BCMA: Risco de malignidade secundária de origem de células T.*** A carta é pública e encontra-se disponível no website da ANVISA.

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) o perfil benefício-risco permanece favorável.

4.4. Visão geral sobre sinais:

Durante o intervalo deste relatório o sinal de leucoencefalopatia multifocal progressiva foi avaliado e categorizado como um risco potencial. Desta forma a bula do produto foi atualizada, com as seguintes atualizações, na seção de Advertência e Precauções, Infecções e neutropenia febril:

Em pacientes imunossuprimidos, foram relatadas infecções oportunistas do sistema nervoso central, em alguns casos de início tardio (incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva devido à reativação do vírus John Cunningham). Avaliações diagnósticas adequadas devem ser realizadas em pacientes com eventos adversos neurológicos.

4.5. 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, infecções, síndrome de lise tumoral, depleção prolongada de células B normais / agamaglobulinemia, doenças hematológicas incluindo citopenias, malignidades secundárias de origem em células T.

Riscos potenciais importantes: edema cerebral, geração de lentivírus competentes para replicação, malignidades secundárias (exceto malignidades secundárias de origem em células T) incluindo oligo/monoclonalidade do local de inserção do vetor, 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.

4.6. 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 identificados.

O Plano de Farmacovigilância inclui dois estudos de acompanhamento 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). O produto pode ser disponibilizado para tratamento de pacientes mediante solicitação médica, após avaliação de risco do produto pela Novartis e uma avaliação positiva da relação benefício-risco pelo médico responsável pelo tratamento. 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 também podem ser avaliadas no estudo de acompanhamento de longo prazo PASS CTL019B2401.

A revisão dos lotes de Kymriah® fora de especificação (OOS) no Banco de Dados de Segurança da Novartis não revelou nenhuma preocupação de segurança. Os eventos relatados foram avaliados como consistentes com o perfil de segurança do tisagenlecleucel.

A Novartis continuará a avaliar a segurança em pacientes tratados com produto OOS no contexto 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.

7. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO

Novos dados relevantes sobre o benefício do Kymriah® durante o intervalo de relatório em todas as três indicações aprovadas foram disponibilizados conforme apresentado anteriormente. O Kymriah® demonstrou benefício robusto e consistente em pacientes com LLA B recidivada/refratária (r/r B-ALL), LF recidivado/refratário (r/r FL) e LDGCB recidivado/refratário (r/r DLBCL).

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”, “Reações adversas neurológicas graves” e Malignidade secundária de origem em células T. A revisão de todos os riscos importantes identificados no período até 12 de agosto de 2025 não revelou novas preocupações de segurança.

As neoplasias secundárias (exceto neoplasia secundária de origem em células T), incluindo oligo ou monoclonalidade do local de inserção do vetor apresentavam-se como o principal risco potencial importante do Tisagenlecleucel. No entanto, a avaliação crítica e abrangente desse risco potencial importante não revelou evidências que sustentem uma relação causal entre os eventos abrangidos pelo respectivo risco e a exposição ao Tisagenlecleucel.

Os riscos são devidamente comunicados e gerenciados por meio da bula do medicamento, programa de distribuição controlada do medicamento 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 obtidos durante o intervalo de relatório deste relatório não alteram o perfil de segurança conhecido do Tisagenlecleucel para as indicações r/r LLA, r/r LDGCB e r/r LF.

Diante do prognóstico grave e desfavorável destas doenças após múltiplas linhas de diferentes tratamentos antineoplásicos, como quimioterapia convencional, imunoquimioterapia, radioterapia e TCTH, considera-se que a relação benefício-risco do Tisagenlecleucel para essas indicações permanece favorável (e inalterada).

8. CONCLUSÃO

À luz dos dados avaliados no período, a relação benefício-risco do Kymriah® (tisagenlecleucel) permanece favorável e inalterada para as indicações aprovadas de LLA B recidivada/refratária, LDGCB recidivado/refratário e LF recidivado/refratário. O produto demonstrou benefício clínico robusto e consistente, com remissões completas e respostas duradouras, enquanto o perfil de segurança permaneceu bem caracterizado, sem identificação de novos sinais relevantes até 12 de agosto de 2025. Os riscos importantes conhecidos seguem adequadamente descritos e mitigados por meio da bula, do programa de distribuição controlada e das ações educacionais e de farmacovigilância.

Adicionalmente, no âmbito do Termo de Compromisso junto à Anvisa, diante do histórico de submissões, das atualizações protocolares e do envio contínuo de relatórios regulatórios, até este momento, conclui-se que a empresa vem cumprindo regularmente as obrigações assumidas, com as submissões já realizadas e a manutenção das atividades contínuas de acompanhamento de segurança e efetividade de longo prazo.

9. 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 Hematopoieticas (HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

TLS: Tumor Lysis Syndrome (Síndrome de Lise Tumoral) UE: União Europeia

NT/ICANS: Síndrome de Neurotoxicidade Associada às Células Efetoras