Tecartus® (brexucabtageno autoleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Suspensão injetável (máximo de 1×10^8 ou 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL)

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tecartus®
brexucabtageno autoleucel

APRESENTAÇÕES

Linfoma de células do manto

Tecartus® é fornecido em uma bolsa estéril para infusão com um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

Leucemia linfoblástica aguda

Tecartus® é fornecido em uma bolsa estéril para infusão com um máximo de 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

Para uso autólogo somente

COMPOSIÇÃO

Linfoma de células do manto

Cada bolsa de infusão única específica ao paciente contém um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

Leucemia linfoblástica aguda

Cada bolsa de infusão única específica ao paciente contém um máximo de 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

Excipientes: cloreto de sódio, albumina humana e dimetilsulfóxido (DMSO).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Linfoma de células do manto

Tecartus® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK).

Leucemia linfoblástica aguda

Tecartus® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B recidivada ou refratária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

LCM recidivado ou refratário: ZUMA-2[1]

A eficácia e segurança de Tecartus® em pacientes adultos com LCM recidivado ou refratário, tratados previamente com quimioterapia contendo antraciclina ou bendamustina, um anticorpo anti-CD20 e um inibidor da BTK (iBTK) (ibrutinibe ou acalabrutinibe), foram avaliadas em estudo de fase 2 aberto, multicêntrico e de braço único. Os pacientes elegíveis também apresentavam progressão da doença após o último esquema de tratamento ou doença refratária em resposta à terapia mais recente. Os pacientes com infeções ativas ou graves, história prévia de transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-alo), células malignas detectáveis no líquido cefalorraquidiano ou metástases cerebrais, e quaisquer antecedentes de linfoma ou doenças do sistema nervoso central (SNC) eram inelegíveis. No estudo ZUMA-2, foram incluídos no total 74 pacientes (ou seja, submetidos à leucaférese) e 68 destes pacientes foram tratados com Tecartus®. Três pacientes não receberam Tecartus® devido à falha na fabricação do medicamento. Dois outros pacientes não foram tratados devido à progressão da doença (morte) após a leucaférese. Um paciente não foi tratado com Tecartus® após a administração da quimioterapia de linfodepleção devido à fibrilação atrial ativa em curso. O conjunto de análise completo (CAC) foi definido como todos os pacientes submetidos à leucaférese. A Tabela 1 apresenta um resumo das características basais dos pacientes.

Tabela 1 Resumo das caraterísticas basais do estudo ZUMA-2

Categoria	**Todos submetidos à leucaférese (CAC) (N = 74)**
Idade (anos)	
Mediana (mín.; máx.)	65 (38; 79)
≥ 65	58%
Sexo masculino	84%
Mediana do número de terapias prévias (mín.; máx.)	3 (1; 5)
Subgrupo de pacientes com doença recidivada/refratária	
Recidivado após TCTA	42%
Refratário à última terapia para LCM	39%
Recidivado após a última terapia para LCM	19%
Pacientes com estágio de doença IV	86%
Pacientes com envolvimento da medula óssea	51%
Caracterização morfológica	
LCM clássico	54%
LCM blastoide	26%
Outra	1%
Desconhecido	19%
Recebeu terapia ponte	
Sim	38%
Não	62%
Ki-67 (IHQ) por laboratório central	
N	49
Mediana	65%
TCTA, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; IHQ, imuno-histoquímica; máx., valor máximo; LCM, linfoma de células do manto; mín., valor mínimo.	

Tecartus® foi administrado aos pacientes como uma única infusão intravenosa na dose alvo de 2×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg de peso corporal (dose máxima permitida: 2×10^8 células/kg de peso corporal) após

esquema de quimioterapia de linfodepleção com 500 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina por via intravenosa, ambas administradas no quinto, quarto e terceiro dia anteriores à administração do tratamento. Foi permitida terapia ponte entre a leucaférese e a quimioterapia de linfodepleção para controlar a carga da doença.

Para os pacientes tratados com Tecartus®, o tempo mediano desde a leucaférese até a liberação do medicamento foi de 13 dias (intervalo: 9 a 20 dias) e o tempo mediano desde a leucaférese até a infusão de Tecartus® foi de 27 dias (intervalo: 19 a 74 dias, excetuando um valor atípico de 134 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células CAR-T anti-CD19/kg de peso corporal. Todos os pacientes receberam uma infusão de Tecartus® no dia 0 e foram hospitalizados, no mínimo, até o dia 7.

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

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

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

Os resultados no CAC para ambas as análises primária e de acompanhamento aos 24 meses são apresentados na Tabela 2.

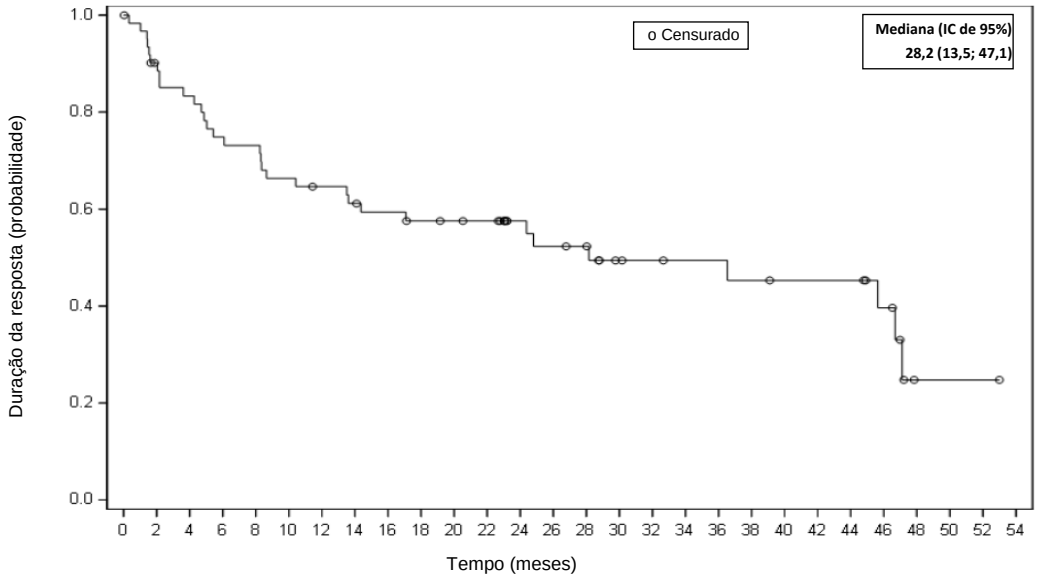
Tabela 2 Resumo dos resultados de eficácia do estudo ZUMA-2

Categoria	**Todos submetidos à leucaferese[a] (CAC) (N = 74)**	
	Análise primária	**Acompanhamento aos 24 meses**
Taxa de resposta objetiva (TRO), n (%) [IC de 95%]	**62 (84%)** [73,4; 91,3]	**62 (84%)** [73,4; 91,3]
RC n (%) [IC de 95%]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
RP n (%) [IC de 95%]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Duração da resposta (DR)[b]		
Mediana em meses [IC de 95%]	NA [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Intervalo[c] em meses	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Respostas em curso, RC+RP, RC, n (%)[d]	32 (43%); 30 (41%)	25 (34%); 25 (34%)
Sobrevida livre de progressão		
Mediana, meses [IC de 95%]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Sobrevida global		
Mediana, meses [IC de 95%]	NA [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
SG a 6 meses (%) [IC de 95%]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
SG a 12 meses (%) [IC de 95%]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
SG a 24 meses (%) [IC de 95%]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
SG a 30 meses (%) [IC de 95%]	Não aplicável	56,2 (44,1; 66,7)
SG a 36 meses (%) [IC de 95%]	Não aplicável	53,9 (41,5; 64,8)
SG a 54 meses (%) [IC de 95%]	Não aplicável	38,7 (24,8; 52,4)
Acompanhamento mediano em meses (mín., máx.)	16,8 [7,2; 37,6)]	36,6 (27,3; 57,0)

IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; CAC, conjunto de análise completo; NE, não estimável; NA, não alcançado; SG, sobrevida global; RP, remissão parcial.

a	Dos 74 pacientes que foram incluídos (ou seja, submetidos à leucaférese), 69 pacientes receberam quimioterapia de linfodepleção e 68 receberam Tecartus®.
b	Entre todos os pacientes respondedores. A DR é medida desde a data da primeira resposta objetiva até à data da progressão ou morte.
c	Um sinal + indica um valor censurado.
d	Na data limite dos dados. As porcentagens são calculadas utilizando o número total de pacientes no conjunto de análise como denominador.

Figura 1 Kaplan-Meier da DR no CAC



LLA precursoras de células B recidivada ou refratária: ZUMA-3[2]

Um estudo de fase 2, aberto e multicêntrico, avaliou a eficácia e a segurança de Tecartus® em pacientes adultos com LLA de células B precursoras recidivada ou refratária. A recidiva ou refratariedade foram definidas como: refratariedade primária, primeira recidiva após uma remissão de duração ≤ 12 meses; recidiva ou refratariedade após terapia de segunda linha ou posterior; recidiva ou refratariedade após transplante alogênico de células tronco hematopoieticas (TCTH-alo) (desde que o transplante tenha ocorrido ≥ 100 dias antes da inclusão no estudo e que não tenham sido administrados medicamentos imunossupressores dentro de um período ≤ 4 semanas antes da inclusão no estudo). O estudo excluiu pacientes com infeções ativas ou graves, doença do enxerto contra hospedeiro ativa e qualquer história de doenças do SNC. Os pacientes com doença no SNC de nível 2 sem alterações neurológicas clinicamente evidentes eram elegíveis. No estudo ZUMA-3 de fase 2, foram incluídos no total 71 pacientes (ou seja, submetidos à leucaférese) e 55 pacientes foram tratados com Tecartus®. Seis pacientes não receberam Tecartus® devido à falha na fabricação do medicamento. Oito outros pacientes não foram tratados, primariamente devido a eventos adversos (EAs) após a leucaférese. Dois pacientes que foram submetidos à leucaférese e receberam quimioterapia de linfodepleção não foram tratados com Tecartus®; um paciente apresentou bacteremia e febre neutropênica e o outro paciente não cumpriu os critérios de elegibilidade após a quimioterapia de linfodepleção. O CAC incluiu todos os pacientes que foram submetidos à leucaférese e a análise do grupo de intenção de tratar modificado (ITTm) inclui todos os pacientes submetidos à leucaférese e tratados com Tecartus® na fase 2. A Tabela 3 apresenta um resumo das características basais dos pacientes.

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

Categoria	Todos submetidos à leucaférese (CAC) (N = 71)	Todos tratados (ITTm) (N = 55)
Idade (anos)		
Mediana (mín., máx.)	44 (19 a 84)	40 (19 a 84)
Sexo masculino	58%	60%
Etnia caucasiana	72%	67%
Doença refratária primária	30%	33%
Doença recidivada/refratária após ≥ 2 linhas de tratamento	76%	78%
Primeira recidiva se primeira remissão ≤ 12 meses	28%	29%
Número de linhas de tratamento anterior		
Mediana (mín., máx.)	2 (1 a 8)	2 (1 a 8)
≥ 3	48%	47%
Terapias anteriores		
TCTH-alo	39%	42%
Blinatumomabe	46%	45%
Inotuzumabe	23%	22%
Cromossomo Filadelfia (Ph^+)	27%	27%
TCTH-alo, transplante de células tronco alogênico; máx., máximo; mín., mínimo		

Depois da quimioterapia de linfodepleção, Tecartus® foi administrado aos pacientes como uma única infusão intravenosa na dose-alvo de 1×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg de peso corporal (dose máxima permitida: 1×10^8 células/kg de peso corporal). O esquema de linfodepleção foi composto por 900 mg/m^2 de ciclofosfamida por via intravenosa ao longo de 60 minutos no segundo dia antes da infusão de Tecartus® e 25 mg/m^2 de fludarabina por via intravenosa ao longo de 30 minutos no quarto, terceiro e segundo dia antes da infusão de Tecartus®. Dos 55 pacientes que receberam Tecartus®, 51 pacientes receberam terapia ponte entre a leucaférese e a quimioterapia de linfodepleção para controlar a carga da doença.

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

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

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

Tabela 4 Resumo dos resultados de eficácia na estudo ZUMA-3 fase 2

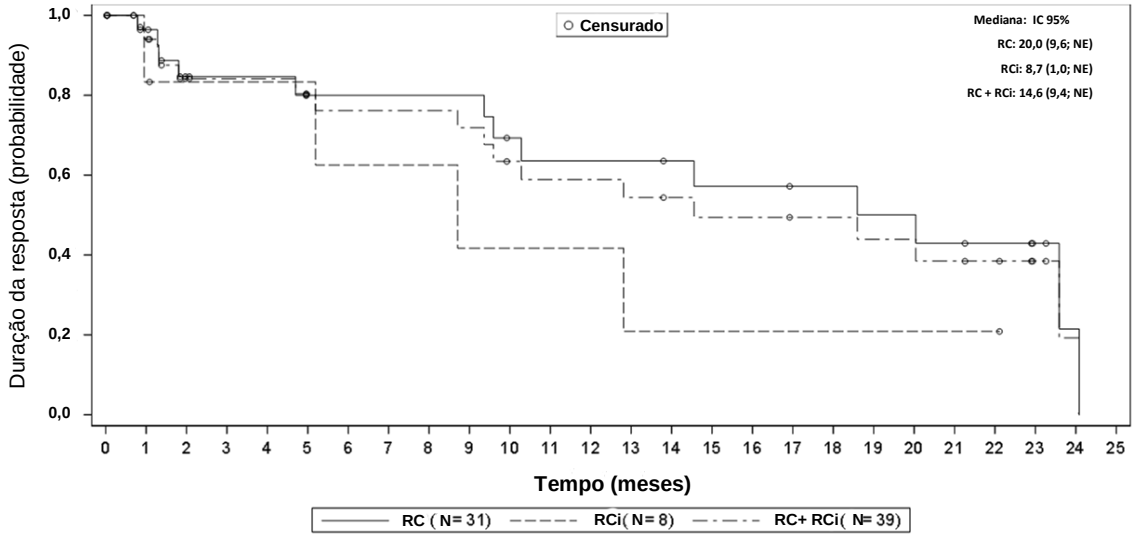
	CAC N = 71	ITTm[a] N = 55
Taxa de RCG (RC + RCi) n (%) [IC de 95%]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Taxa de RC, n (%) [IC de 95%]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Taxa de doença residual mínima (DRM) negativa nos pacientes com RCG (RC ou RCi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)

Duração da remissão, mediana em meses [IC de 95%][b] Intervalo mediano em meses	14,6 [9,4; NE][c] (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE][c] (0,03+; 24,08+)

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

a. Dos 71 pacientes que foram incluídos (e submetidos à leucaférese), 57 pacientes receberam quimioterapia condicionante e 55 pacientes receberam Tecartus®.
b. Os indivíduos foram censurados na sua última avaliação da doença avaliável antes do início de uma nova terapia antineoplásica (excluindo a retomada de um inibidor da tirosina quinase) ou TCTH-alo no sentido de excluir qualquer contribuição que a nova terapia pudesse ter na DR e que pudesse confundir a contribuição do Tecartus®. Os resultados das análises que não censuraram a iniciação de nova terapia antineoplásica ou TCTH-alo subsequente foram consistentes com as análises que censuraram os acontecimentos.
c. A duração da remissão foi definida apenas para os indivíduos que alcançaram uma RCG, assim os resultados da análise nas populações CAC e ITTm foram idênticos.

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



a. A DR foi definida apenas para indivíduos que alcançaram uma RCG, assim os resultados da análise nas populações CAC e ITTm foram idênticos.

Referências bibliográficas

[1] Wang M, et al. N Engl J Med. 2020; 382:1331-1342.

[2] Shah BD, et al. Lancet. 2021; 398:491–5024.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL06

Mecanismo de ação

Tecartus®, uma imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas para o CD19, liga-se a células cancerosas e células B normais com expressão de CD-19. Após a interação das células CAR-T anti-CD19 com as células-alvo que expressam o CD19, o domínio co-estimulador CD28 e o domínio de ativação

essencial CD3-zeta ativam cascatas de sinalização *downstream* que levam à ativação e proliferação de células T e à aquisição de funções efetoras e à secreção de citocinas inflamatórias e quimiocinas. Esta sequência de eventos leva à apoptose (morte celular programada) das células expressando CD19.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ambos os estudos ZUMA-2 e ZUMA-3, após a infusão de Tecartus®, foram avaliadas as respostas farmacodinâmicas durante um período de 4 semanas através da dosagem da elevação transitória dos níveis séricos de citocinas, quimiocinas e outras moléculas. Foram analisados os níveis de citocinas e quimiocinas, tais como IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF-α, IFN-γ e receptor IL-2 alfa. A elevação do pico foi observada geralmente nos primeiros 8 dias após a infusão, e os níveis geralmente retornaram aos valores basais dentro de 28 dias.

Devido aos efeitos de toxicidade ao alvo, extra-tumor ("*on target, off-tumour*") de Tecartus®, poderá ocorrer um período de aplasia de células B após o tratamento.

As análises translacionais realizadas para identificar associações entre os níveis de citocinas e a incidência de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou eventos neurológicos demonstraram que níveis mais elevados (valor máximo e área sob a curva [AUC] no mês 1) de múltiplos analitos séricos, incluindo IL-6, IL-10 e TNF-α, foram associados com a ocorrência de reações adversas neurológicas de Grau 3 ou superior e de SLC de Grau 3 ou superior.

Propriedades farmacocinéticas

Cinética celular

Linfoma de células do manto

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

Nos pacientes com LCM, observou-se uma associação entre o número de células CAR-T anti-CD19 no sangue e a resposta objetiva (RC ou RP) (Tabela 5).

Tabela 5 Resumo da farmacocinética de brexucabtageno autoleucel no estudo ZUMA-2

Número de células CAR-T anti-CD19	**Pacientes respondedores (RC ou RP) (N = 63)**	**Pacientes não respondedores (N = 5)**	**Valor de *p***
Valor máximo (células/µL) Mediana [mín.; máx.]; n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
$AUC_{0–28}$ (células/µL·dia) Mediana [mín.; máx.]; n	1386,28 [3,83 a $2,77 \times 10^4$]; 62	5,51 [1,81; 293,86]; 5	0,0013
O valor de *p* é calculado através do teste de Wilcoxon			

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

Leucemia linfoblástica aguda

Após a infusão de uma dose-alvo de 1×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg de Tecartus® no estudo ZUMA-3 (fase 2), observou-se uma expansão inicial rápida das células CAR-T anti-CD19, seguindo-se um declínio até

aproximadamente aos níveis basais no período de 3 meses. O tempo mediano até aos valores máximos de células CAR-T anti-CD19 ocorreu nos primeiros 15 dias após a infusão.

A Tabela 6 apresenta um resumo da farmacocinética de Tecartus® ao longo do tempo, com base na avaliação central por resposta global.

Tabela 6 Resumo da farmacocinética de brexucabtageno autoleucel na fase 2 do estudo ZUMA-3

Número de células CAR-T anti-CD19	**Pacientes com remissão completa global (RC/RCi) (N = 39)**	**Pacientes com remissão não completa[a] (N = 16)**	**Valor de *p***
Valor máximo (células/µL) Mediana [mín.; máx.], n	38,35 [1,31; 1533,4], 36[b]	0,49 [0,00; 183,50], 14[b]	0,0001[c]
$AUC_{0–28}$ (células/µL·dia) Mediana [mín.; máx.], n	424,03 [14,12 a 19390,42], 36[b]	4,12 [0,00; 642,25], 14[b]	0,0001[c]

a. Três dos 39 indivíduos que alcançaram RC ou RCi e 2 dos 16 indivíduos que não apresentaram RC/RCi não tinham dados de células CAR-T anti-CD19 em nenhuma consulta pós-infusão.
b. A remissão não completa inclui todos os indivíduos que não apresentaram RC/RCi, cuja resposta é classificada como resposta de remissão incompleta com recuperação hematológica parcial, medula óssea aplástica ou hipoplástica isenta de blastos (N = 4), resposta parcial (N = 0), sem resposta (N = 9) ou não avaliável (N = 3).
c. O valor de *p* é calculado através do teste de Wilcoxon.

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

Nos pacientes com LCM e LLA, o gênero não teve impacto significativo na $AUC_{Dia\ 0–28}$ e na $C_{máx.}$ do Tecartus®.

Não foram realizados estudos com Tecartus® em pacientes com função hepática e renal comprometidas.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

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

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item Composição.

Devem ser consideradas as contraindicações da quimioterapia de linfodepleção.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso autólogo

Tecartus® destina-se exclusivamente a uso autólogo e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros pacientes. Antes da infusão, a identidade do paciente tem de corresponder aos identificadores do paciente

indicados na bolsa de infusão e cassete de Tecartus®. Não infunda Tecartus® se a informação indicada nos rótulos da bolsa de infusão e do cassete específicos para o paciente não corresponder à identidade do paciente em questão.

Gerais

Devem ser consideradas as advertências e precauções relativas à quimioterapia de linfodepleção.

Monitoramento após a infusão

Os pacientes devem ser monitorados diariamente no estabelecimento de saúde certificado onde o tratamento foi administrado durante os primeiros 10 dias após a infusão de Tecartus® para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, eventos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização nos primeiros 10 dias após a infusão de Tecartus® ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou eventos neurológicos. Decorridos os primeiros 10 dias após a infusão de Tecartus®, o paciente deve ser monitorado de acordo com o critério médico.

Aconselhe os pacientes a manterem-se nas proximidades (até 2 horas de distância) do estabelecimento de saúde certificado onde Tecartus® foi administrado durante, pelo menos, 4 semanas após a infusão e a procurarem imediatamente assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas de SLC ou reações adversas neurológicas. Deve ser considerado o monitoramento dos sinais vitais e do funcionamento dos órgãos consoante à gravidade da reação.

Motivos para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Tecartus®, a infusão deve ser adiada se o paciente apresentar alguma das seguintes condições:

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

Em alguns casos, o tratamento pode ser adiado após a administração do esquema de quimioterapia de linfodepleção. Se a infusão for adiada por mais de 2 semanas após o paciente ter recebido a quimioterapia de linfodepleção, este esquema deve ser administrado novamente (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Pacientes soropositivos para HBV, HCV, HIV e HTLV

Existe uma experiência muito limitada com a fabricação de Tecartus® para pacientes que são positivos para HIV, HBV, HCV e HTLV (vírus linfotrópico de células T humanas). A decisão de prescrever e administrar Tecartus® em pacientes positivos deve ser baseada na avaliação do médico responsável pelo tratamento, desde que os benefícios superem os potenciais riscos da sua utilização.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

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

Linfoma do sistema nervoso central (SNC) ativo

Não existe experiência na utilização deste medicamento em pacientes com linfoma do SNC ativo, definido como metástases no cérebro confirmadas por exame de imagem. Na LLA, pacientes assintomáticos que apresentavam, no máximo, doença no SNC de nível 2 (definida como leucócitos < 5/µL no líquido cefalorraquidiano com presença de linfoblastos) sem alterações neurológicas clinicamente evidentes foram tratados com Tecartus®; no

entanto, os dados são limitados nesta população. Desta forma, a relação benefício-risco de Tecartus® não foi estabelecida nestas populações.

Doenças concomitantes

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

Síndrome de liberação de citocinas

Quase todos os pacientes apresentaram algum grau de síndrome de liberação de citocinas (SLC). A ocorrência de SLC grave, que pode ser fatal, foi observada com Tecartus®, com tempo mediano de início de 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias). Os pacientes têm de ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais ou sintomas destes eventos, tais como febre alta, hipotensão, hipoxia, arrepios, taquicardia e cefaleia (ver item 9. Reações adversas). A SLC deve ser manejada segundo o critério do médico, com base na manifestação clínica do paciente e de acordo com o algoritmo de manejo da SLC sugerido na Tabela 7.

O diagnóstico de SLC requer a exclusão de causas alternativas de resposta inflamatória sistêmica, incluindo infecção.

Manejo da síndrome de liberação de citocinas associada a Tecartus®

Duas doses de tocilizumabe e um inibidor do receptor da interleucina 6 (IL-6) devem estar disponíveis no estabelecimento de saúde certificado, por paciente, antes da infusão de Tecartus®. O estabelecimento de saúde certificado tem que ter acesso a uma dose adicional de tocilizumabe no prazo de 8 horas após cada dose anterior.

Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria de alguns dos sintomas de SLC experienciados por pacientes tratados com Tecartus®. Estes incluem a utilização de tocilizumabe ou tocilizumabe e corticosteroides, tal como resumido na Tabela 7. Os pacientes que tiverem SLC de Grau 2 ou superior (p. ex., hipotensão, ausência de resposta a fluidos ou hipoxia que requer oxigenação suplementar) devem ser monitorados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Nos pacientes que tiverem SLC grave, considere realizar um ecocardiograma para avaliar a função cardíaca. Nos casos de SLC grave ou de ameaça à vida, considere terapia de suporte em cuidados intensivos. O manejo também pode ser considerado pelos médicos conforme as diretrizes institucionais locais/nacionais em vigor.

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

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

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

Tabela 7 Classificação de SLC e orientações para manejo

Grau de SLC *(a)*	**Tocilizumabe**	**Corticosteroides**
Grau 1 Os sintomas requerem apenas o tratamento sintomático (p. ex. febre, náuseas, fadiga, cefaleia, mialgia, mal-estar geral).	Caso não existam melhoras após 24 horas, administrar 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg).	N/A
Grau 2 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada. Necessidade de oxigênio inferior a 40% de concentração de oxigênio inalado (FiO_2) ou hipotensão que responde a fluidos ou a dose baixa de um vasopressor ou toxicidade orgânica de Grau 2 *(b)*.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumabe *(c)* por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir a administração de tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, na ausência de resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento de oxigênio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses, caso não existam melhoras clínicas dos sinais e sintomas de SLC ou, caso não haja resposta à segunda dose ou a doses subsequentes de tocilizumabe, considerar medidas alternativas para o tratamento de SLC. Se ocorrer melhora, parar a administração de tocilizumabe.	Se não ocorrerem melhoras 24 horas após o início de tocilizumabe, seguir manejo como Grau 3. Se ocorrer melhora, efetuar a redução gradual dos corticosteroides e seguir manejo como Grau 1.
Grau 3 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção agressiva. Necessidade de oxigênio igual ou superior a 40% de FiO_2 ou hipotensão a necessitar de dose elevada/vários vasopressores ou toxicidade de órgãos de Grau 3 ou aumento das transaminases de Grau 4.	Conforme Grau 2	Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou o equivalente de dexametasona (p. ex. 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas) até que o evento seja de Grau 1 e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhora, seguir manejo como Grau 2. Se não melhorar, seguir manejo como Grau 4.
Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Necessidade de ventilação mecânica ou hemodiálise veno-venosa contínua ou toxicidade de órgãos de Grau 4 (excluindo aumento das transaminases).	Conforme Grau 2	Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias. Se ocorrer melhora, efetuar a redução gradual dos corticosteroides e seguir manejo como Grau 3. Se não ocorrer melhora, considerar a utilização de imunossupressores alternativos.

N/A = não disponível/não aplicável

(a) Lee *et al.* 2014.

(b) Consultar a Tabela 8 para o manejo de toxicidades neurológicas.
(c) Consultar o resumo das características do medicamento de tocilizumabe para mais informações.

Toxicidades neurológicas

Foram observadas reações adversas neurológicas graves, também conhecidas como síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), em pacientes tratados com Tecartus®, que podiam ser de ameça à vida ou fatais. O tempo mediano de início foi de 7 dias (intervalo: 1 a 262 dias) após a infusão de Tecartus® (ver item 9. Reações adversas).

Os pacientes que tiverem toxicidade neurológica/ICANS de Grau 2 ou superior têm de ser monitorados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Administre terapia de suporte intensiva nos casos de toxicidade neurológica/ICANS grave ou de ameaça à vida. Deve ser considerada a administração de anticonvulsivantes não sedativos, conforme clinicamente indicado para reações adversas de Grau 2 ou superior. Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria das reações adversas neurológicas apresentadas por pacientes tratados com Tecartus®. Estes incluem a utilização de tocilizumabe (se SLC concomitante) e/ou corticosteroides para reações adversas neurológicas moderadas, graves ou de ameaça à vida, tal como resumido na Tabela 8. O manejo também pode ser considerado pelos médicos conforme as diretrizes institucionais locais/nacionais em vigor.

Tabela 8 Classificação de reação adversa neurológica/ICANS e orientações para manejo

Classificação	**SLC concomitante**	**Sem SLC concomitante**
Grau 2	Administrar tocilizumabe de acordo com a Tabela 7 para o manejo de SLC de Grau 2. Se não ocorrer melhora no período de 24 horas após o início de tocilizumabe, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhora, parar a administração de tocilizumabe. Se não ocorrer melhora, seguir manejo como Grau 3.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas até que o evento seja de Grau 1 ou inferior. Se ocorrer melhora, efetuar a redução gradual dos corticosteroides.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 3	Administrar tocilizumabe de acordo com a Tabela 7 para o manejo de SLC de Grau 2. Em adição, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o evento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhora, parar a administração de tocilizumabe e seguir manejo como Grau 2. Se ainda assim não ocorrer melhora, seguir manejo como Grau 4.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o evento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se não melhorar, seguir manejo como Grau 4.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	

Classificação	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 4	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 7 para o manejo de SLC de Grau 2. Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia com a primeira dose de tocilizumab e continuar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante mais 2 dias. Se ocorrer melhora, seguir manejo como Grau 3. Se não ocorrer melhora, considerar a utilização de imunossupressores alternativos.	Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias. Se ocorrer melhora, seguir manejo como Grau 3. Se não ocorrer melhora, considerar a utilização de imunossupressores alternativos.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	

Infeções e neutropenia febril

Foram observadas muito comumente infecções graves, que podiam ser de ameaça à vida, em pacientes tratados com Tecartus® (ver item 9. Reações adversas).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção antes, durante e após a infusão, e tratados de forma apropriada. Devem ser administrados antibióticos profiláticos de acordo com as orientações padrão do estabelecimento de saúde certificado.

Foi observada neutropenia febril em pacientes após a infusão com Tecartus® (ver item 9. Reações adversas) e pode ocorrer concomitantemente com SLC. No caso de neutropenia febril, avalie se existe infecção e trate com antibióticos de grande espectro, fluidos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

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

Reativação viral

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

Citopenias prolongadas

Os pacientes podem apresentar citopenias durante várias semanas após a quimioterapia de linfodepleção e a infusão de Tecartus®, as quais devem ser manejadas de acordo com as orientações padrão do estabelecimento de saúde certificado. Citopenias prolongadas de Grau 3 ou superior ocorreram, muito comumente, após a infusão de Tecartus®, incluindo trombocitopenia, neutropenia e anemia (ver item 9. Reações adversas). As contagens de células sanguíneas dos pacientes devem ser monitoradas após a infusão de Tecartus®.

Hipogamaglobulinemia

Pode ocorrer aplasia das células B, originando hipogamaglobulinemia, em pacientes tratados com Tecartus®. Observou-se, muito comumente, a ocorrência de hipogamaglobulinemia em pacientes tratados com Tecartus® (ver item 9. Reações adversas). A hipogamaglobulinemia predispõe a ocorrência de infecções nos pacientes. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorados após a infusão de Tecartus® e os pacientes tratados utilizando medidas

preventivas de infecção, antibióticos profiláticos e terapêutica de substituição de imunoglobulina no caso de infecções recorrentes, de acordo com as orientações padrão.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem ocorrer devido ao dimetilsulfóxido (DMSO) ou à gentamicina residual presente no Tecartus®.

Malignidades secundárias

Os pacientes tratados com Tecartus® podem desenvolver malignidades secundárias. Os pacientes devem ser monitorados ao longo da vida quanto ao aparecimento de malignidades secundárias originárias de células T. Caso ocorra uma malignidade secundária de origem de célula T, entre em contato com a Gilead Brasil para obter instruções sobre quais amostras do paciente devem ser coletadas para testes.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

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

Transplante prévio de células tronco

Não é recomendada a administração do tratamento nos pacientes submetidos a transplante de células tronco alogênico (TCTH-alo) e que apresentem doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) ativa aguda ou crônica devido ao potencial risco de agravamento da DECH associada a Tecartus®.

Tratamento prévio com terapia anti-CD19

Tecartus® não é recomendado se os pacientes tiverem uma recidiva com doença CD19 negativa após uma terapia anti-CD19 prévia.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém 300 mg de sódio/infusão, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Diante da possibilidade de eventos neurológicos, inclusive alteração no estado mental ou convulsões, os pacientes não devem conduzir ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante, pelo menos, 2 semanas após a infusão ou até resolução das reações adversas neurológicas.

Uso em Populações Especiais

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em indivíduos dos sexo feminino e masculino

Deve ser verificado o estado de gravidez de indivíduos do sexo feminino com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com Tecartus®.

Consulte a bula da quimioterapia de linfodepleção para obter informações sobre a necessidade de métodos contraceptivos eficazes em pacientes que irão receber quimioterapia de linfodepleção.

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

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Tecartus® em indivíduos do sexo feminino grávidos. Não foram realizados estudos em animais de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento embriofetal com Tecartus® para avaliar se este poderá provocar lesões fetais quando administrado a um indivíduo do sexo feminino grávido (ver item 2. Resultados de eficácia – Dados pré-clínicos).

Não se sabe se Tecartus® tem o potencial de ser transferido para o feto. Com base no mecanismo de ação, se as células transduzidas atravessarem a placenta, podem causar toxicidade fetal, incluindo linfocitopenia de células B. Deste modo, não se recomenda a administração de Tecartus® em indivíduos do sexo feminino grávidos nem em indivíduos do sexo feminino com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Os indivíduos do sexo feminino grávidos devem ser informados sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Tecartus® tem de ser discutida com o médico.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se Tecartus® é excretado no leite humano ou transferido para a criança amamentada. Os indivíduos do sexo feminino a amamentar devem ser informados do risco potencial para a criança amamentada.

Fertilidade

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com Tecartus®.

A utilização profilática de corticosteroides sistêmicos pode interferir com a atividade de Tecartus®. Assim, não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistêmicos antes da infusão (ver item 8. Posologia e modo de usar).

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

Vacinas vivas

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tecartus® deve ser armazenado congelado a ≤ -120°C e deve permanecer congelado até que o paciente esteja pronto para receber o tratamento, de forma a garantir que células autólogas vivas viáveis estejam disponíveis para serem administradas ao paciente.

Tecartus® pode ser armazenado uma única vez a uma temperatura de -80°C (± 10°C) por até 90 dias. Tecartus® deve ser administrado dentro deste período de armazenamento ou antes da data de validade indicada na embalagem, o que ocorrer primeiro. Após o término deste período de armazenamento permitido, Tecartus® não deverá ser utilizado e deverá ser descartado.

O produto descongelado não deve ser congelado novamente.

Tecartus® é estável por até 3 horas a 20ºC – 25ºC após a conclusão do descongelamento. No entanto, a infusão de Tecartus® deve começar dentro de 30 minutos após a conclusão total do descongelamento e o tempo de infusão total não deve exceder 30 minutos.

Prazo de validade: 12 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Tecartus® é uma suspensão de células para infusão transparente a opaca, livre de partículas visíveis e branca a vermelha (incluindo tons de branco, amarelo claro e laranja).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso autólogo somente. Para uso intravenoso somente.

Tecartus® deve ser administrado em um estabelecimento de saúde certificado, por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com treinamento na administração e no manejo de pacientes tratados com Tecartus®. Antes da infusão, deve haver disponível equipamento de emergência e duas doses de tocilizumabe para utilização no caso de síndrome de liberação de citocinas (SLC). O estabelecimento de saúde certificado deve ter acesso a uma dose adicional de tocilizumabe no prazo de 8 horas após cada dose anterior.

Linfoma de células do manto

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

Recomenda-se a infusão de Tecartus® 3 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia de linfodepleção para pacientes com LCM. A disponibilidade do tratamento deve ser confirmada antes de iniciar o esquema de linfodepleção.

Pré-tratamento (quimioterapia de linfodepleção) para pacientes com LCM

Deve ser administrado, antes da infusão de Tecartus®, um esquema de quimioterapia de linfodepleção, composto por 500 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina. Os dias recomendados são o quinto, quarto e terceiro dia anteriores à infusão de Tecartus®.

Leucemia linfoblástica aguda

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

Recomenda-se a infusão de Tecartus® 2 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia de linfodepleção para pacientes com LLA. A disponibilidade do tratamento tem de ser confirmada antes de iniciar o esquema de linfodepleção.

Pré-tratamento (quimioterapia de linfodepleção) para pacientes com LLA

Deve ser administrado, antes da infusão de Tecartus®, um esquema de quimioterapia de linfodepleção, composto por 900 mg/m² de ciclofosfamida ao longo de 60 minutos. É recomendado que este seja administrado no segundo dia anterior à infusão de Tecartus®. Deve ser administrado, antes da infusão de Tecartus®, 25 mg/m² de fludarabina ao longo de 30 minutos. Os dias recomendados são o quarto, terceiro e segundo dia anteriores à infusão de Tecartus®.

Linfoma de células do manto e leucemia linfoblástica aguda

Pré-medicação

- Para minimizar a ocorrência potencial de reações agudas à infusão, recomenda-se que os pacientes sejam pré-medicados com 650 mg de paracetamol por via oral e com 12,5 mg de difenidramina por via intravenosa ou oral (ou equivalente), cerca de 1 hora antes da infusão.
- Não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistêmicos (ver item 6. Interações medicamentosasa).
- Terapia ponte pode ser administrada a critério médico após a leucaférese ou antes da quimioterapia condicionante.

Monitoramento antes da infusão

- Em alguns grupos de pacientes sob risco, poderá ser indicado um adiamento da infusão de Tecartus® (ver item 5. Advertências e precauções - Motivos para adiar o tratamento).

Monitoramento após a infusão

- Os pacientes devem ser monitorados diariamente no estabelecimento de saúde certificado onde o tratamento foi administrado durante os primeiros 10 dias após a infusão de Tecartus®, para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, eventos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização nos primeiros 10 dias após a infusão de Tecartus® ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou eventos neurológicos.
- Decorridos os primeiros 10 dias após a infusão de Tecartus®, o paciente deve ser monitorado de acordo com o critério do médico.
- Os pacientes devem ser instruídos a manterem-se nas proximidades (até 2 horas de distância) do estabelecimento de saúde certificado onde Tecartus® foi administrado durante, pelo menos, 4 semanas após a infusão.

Modo de administração

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

Antes da administração, confirmar se a identidade do paciente corresponde à informação única do paciente indicada no cassete e na bolsa de infusão de Tecartus®.

Preparação antes da administração

- A bolsa de infusão de Tecartus® não pode ser removida do cassete metálico se as informações específicas do paciente no rótulo não corresponderem ao paciente pretendido.
- Após a confirmação da identidade do paciente, remova a bolsa de infusão do cassete metálico.
- Confirmar se as informações do paciente no rótulo do cassete metálico coincidem com as do rótulo da bolsa.
- Inspecionar a bolsa de infusão para confirmar que a integridade desta não está danificada antes de descongelar. Se a bolsa estiver danificada, devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana ou contatar imediatamente a Gilead Brasil.

Descongelamento

- Colocar a bolsa de infusão dentro de uma segunda bolsa.
- Descongelar Tecartus® a, aproximadamente, 37 °C utilizando um banho-maria ou um método de descongelamento a seco até que não seja visível gelo na bolsa de infusão. Misturar suavemente o conteúdo da bolsa para dispersar aglomerados de material celular. Caso permaneçam aglomerados celulares visíveis, continuar a misturar suavemente o conteúdo da bolsa. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com a mistura manual suave. Tecartus® não pode ser lavado, centrifugado e/ou ressuspenso em novos meios antes da infusão. O descongelamento deve demorar cerca de 3 a 5 minutos.
- Uma vez descongelado, Tecartus® é estável a 20°C - 25°C por até 3 horas. Porém, a infusão de Tecartus® deve ser iniciada no período de 30 minutos após o final do descongelamento.

Administração

- Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.
- Deve estar disponível tocilizumabe e equipamento de emergência antes da infusão e durante o período de monitoramento.
- Apenas para uso autólogo, confirme que a identidade do paciente corresponde aos identificadores do paciente indicados na bolsa de Tecartus®.
- Recomenda-se o acesso venoso central para a administração de Tecartus®.
- Antes da infusão, fazer correr na linha solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) (0,154 mmol de sódio por mL).
- Assim que a linha tiver sido preparada, infundir a totalidade do conteúdo da bolsa de Tecartus® em um período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.
- Agitar suavemente a bolsa durante a infusão para impedir a aglutinação de células.
- Após a infusão da totalidade do conteúdo da bolsa, fazer correr na linha solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) (0,154 mmol de sódio por mL), à mesma velocidade de infusão, para assegurar que é administrada a totalidade do medicamento.

Precauções antes de manusear ou administrar o medicamento

Tecartus® deve ser transportado dentro das instalações em recipientes fechados, inquebráveis e à prova de vazamentos.

Este medicamento contém células de sangue humano. Os profissionais de saúde que manuseiam Tecartus® devem tomar precauções apropriadas (utilizar luvas e proteção para os olhos), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infeciosas.

Precauções para o descarte do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que tenha estado em contato com Tecartus® (resíduos líquidos ou sólidos) devem ser manuseados e descartados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais do estabelecimento de saúde certificado para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Exposição acidental

Em caso de exposição acidental a Tecartus®, devem ser seguidas as orientações locais do estabelecimento de saúde certificado para o manuseio de materiais de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possam ter estado em contato com Tecartus® devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Populações especiais

Idosos

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

População pediátrica

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Linfoma de células do manto

Os dados de segurança descritos nesta seção refletem a exposição a Tecartus® no ZUMA-2, um estudo de fase 2 no qual 82 pacientes com LCM refratário/recidivado receberam uma dose única de células T CAR-positivas viáveis (2×10^6 ou $0{,}5 \times 10^6$ células CAR-T anti-CD19/kg) com dose calculada com base no peso corporal do paciente.

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

Ocorreram reações adversas graves em 56% dos pacientes. As reações adversas graves mais comuns incluíram: encefalopatia (26%), infecções (28%) e síndrome de liberação de citocinas (15%).

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

Leucemia linfoblástica aguda

Os dados de segurança descritos nesta seção refletem a exposição a Tecartus® no ZUMA-3, um estudo de fase 1/2 no qual 100 pacientes com LLA precursoras de células B recidivada ou refratária receberam uma dose única de células T CAR-positivas viáveis ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ou 2×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg) com dose calculada com com base no peso corporal do paciente.

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

Ocorreram reações adversas graves em 70% dos pacientes. As reações adversas graves mais comuns incluíram: SLC (25%), infecções (22%) e encefalopatia (21%).

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

Lista tabelada de reações adversas

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

Tabela 9 Reações adversas medicamentosas identificadas com Tecartus®

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	**Frequência**	**Reações adversas**
Infecções e infestações		
	Muito comuns	Infecções por agente patogênico não especificado Infecções bacterianas Infecções fúngicas Infecções virais
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
	Muito comuns	Leucopenia[a] Neutropenia[a] Linfopenia[a] Trombocitopenia[a] Anemia[a] Neutropenia febril
	Comuns	Coagulopatia
Distúrbios do sistema imune		
	Muito comuns	Síndrome de liberação de citocinas[b] Hipogamaglobulinemia
	Comuns	Hipersensibilidade Linfo-histiocitose hemofagocítica
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
	Muito comuns	Hipofosfatemia[a] Diminuição do apetite Hipomagnesemia Hiperglicemia[a]
	Comuns	Hipoalbuminemia[a] Desidratação
Distúrbios psiquiátricos		
	Muito comuns	Delírio

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
		Ansiedade Insônia
Distúrbios do sistema nervoso		
	Muito comuns	Encefalopatia Tremor Cefaleia Afasia Tonturas Neuropatia
	Comuns	Convulsão Ataxia Pressão intracraniana aumentada
Cardiopatias		
	Muito comuns	Taquicardias Bradicardias
	Comuns	Arritmias não ventriculares
Vasculopatias		
	Muito comuns	Hipotensão Hipertensão Hemorragia
	Comuns	Trombose
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
	Muito comuns	Tosse Dispneia Derrame pleural Hipoxia
	Comuns	Insuficiência respiratória Edema pulmonar
Distúrbios gastrointestinais		
	Muito comuns	Náuseas Diarreia Obstipação Dor abdominal Vômitos Dor na boca
	Comuns	Boca seca Disfagia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito comuns	Erupção cutânea Anomalia da pele
Distúrbios musculosqueléticos e dos tecidos conjuntivos		
	Muito comuns	Dor musculosquelética Disfunção motora
Distúrbios renais e urinários		
	Muito comuns	Insuficiência renal
	Comuns	Débito urinário diminuído
Distúrbios gerais e alterações no local de administração		
	Muito comuns	Edema Fadiga Pirexia Dor Arrepios
	Comum	Reação relacionada à infusão
Distúrbios oculares		

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
	Comuns	Insuficiência visual
Exames complementares de diagnóstico		
	Muito comuns	Alanina aminotransferase aumentada[a] Ácido úrico no sangue aumentado[a] Aspartato aminotransferase aumentada[a] Hipocalcemia[a] Hiponatremia[a] Bilirrubina direta aumentada[a] Hipocaliemia[a]
	Comuns	Bilirrubina aumentada[a]
Apenas estão incluídas na Tabela 9 as citopenias que resultaram em (i) novas sequelas ou agravamento clínico das mesmas ou (ii) que necessitaram de tratamento ou (iii) ajuste do tratamento atual. a Frequência baseada no parâmetro laboratorial de Grau 3 ou superior. b Ver seção Descrição de reações adversas selecionadas. ZUMA-2 data de corte: 24 Julho 2021; ZUMA-3 data de corte: 23 Julho 2021		

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

Síndrome de liberação de citocinas

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

Os sinais ou sintomas mais comuns associados à SLC, em pacientes que apresentaram SLC, incluíram: pirexia (94%), hipotensão (64%), hipoxia (32%), arrepios (31%), taquicardia (27%), taquicardia sinusal (23%), cefaleia (22%), fadiga (16%) e náuseas (13%). As reações adversas graves que podem estar associadas à SLC incluíram: hipotensão (22%), pirexia (15%), hipoxia (9%), taquicardia (3%), dispneia (2%) e taquicardia sinusal (2%). Ver item 5. Advertências e precauções para orientações de monitoramento e manejo.

Reações adversas e eventos neurológicos

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

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

Foi notificada ICANS para toxicidade neurológica na fase pós-comercialização.

Neutropenia febril e infeções

Foi observada neutropenia febril em 12% dos pacientes após a infusão com Tecartus®. Observou-se a ocorrência de infecções em 87 dos 182 pacientes tratados com Tecartus® nos estudos ZUMA-2 e ZUMA-3. Ocorreram infecções de Grau 3 ou superior (graves, de ameça à vida ou fatais) em 30% dos pacientes, incluindo infecções por agentes patogênicos não especificados, bacterianos, fúngicos e virais em 23%, 8%, 2% e 4% dos pacientes, respectivamente. Ver item 5. Advertências e precauções para orientações de monitoramento e manejo.

Citopenias prolongadas

A ocorrência de citopenias após a administração de quimioterapia de linfodepleção prévia e o tratamento com Tecartus® é muito comum.

Observou-se a ocorrência de citopenias de Grau 3 ou superior prolongadas (presente no dia 30 ou após ou com início no dia 30 ou após) em 48% dos pacientes, que incluiu neutropenia (34%), trombocitopenia (27%) e anemia (15%). Ver item 5. Advertências e precauções para orientações de monitoramento e manejo.

Hipogamaglobulinemia

Observou-se a ocorrência de hipogamaglobulinemia em 12% dos pacientes. Ocorreu hipogamaglobulinemia de Grau 3 ou superior em 1% dos pacientes. Ver item 5. Advertências e precauções para orientações de monitoramento e manejo.

Imunogenicidade

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou

desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não existem dados sobre os sinais de superdose com Tecartus®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.0929.0014

Produzido por:
Kite Pharma EU B.V., Hoofddorp, Holanda
ou
Kite Pharma, Inc., El Segundo, Estados Unidos da América

Importado e Registrado por:
Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, Vila São Francisco
São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744
sac@gilead.com

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/09/2026.

BR-JUN26-EUSMPCDEC23-CCDSv11.0

Histórico de Alterações da Bula – Bula do Profissional de Saúde

TECARTUS®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	**No do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. Do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/07/2026	0756031/26-5	12383 – Produto de Terapia Avançada – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no bulário	24/09/2025	1267935/25-1	12062 – Produto de Terapia Avançada – Alteração Moderada de Qualidade	22/12/2025	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	MÁX 1,0 X 10^8 CELS T CAR SUS INJ IV CASSETE ALU 1 BOLS INF X 68 ML MÁX DE 2 X 10^8 CELS T CAR SUS INJ IV CASSETE ALU 1 BOLS INF X 68 ML
23/10/2026	-	12383 – Produto de Terapia Avançada – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no bulário	19/06/2026	0603636/26-8	12062 - Produto de Terapia Avançada - Alteração Moderada de Qualidade	29/09/2026	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	MÁX 1,0 X 10^8 CELS T CAR SUS INJ IV CASSETE ALU 1 BOLS INF X 68 ML MÁX DE 2 X 10^8 CELS T CAR SUS INJ IV CASSETE ALU 1 BOLS INF X 68 ML