

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CARVYKTI®

ciltacabtageno autoleucel

Outros agentes antineoplásicos

suspensão para infusão

APRESENTAÇÃO

Suspensão para infusão de 0,5-1,0 x 10⁶ células T CAR-positivas viáveis/kg com máximo de 1x10⁸ células T CAR-positivas viáveis em 1 bolsa de infusão individual de 30 mL ou 70 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Uma bolsa contém no máximo 1 x 10⁸ células T CAR-positivas viáveis com 5% de dimetilsulfóxido (DMSO).

Excipientes: Cryostor CS5, dimetilsulfóxido.

CARVYKTI® (ciltacabtageno autoleucel) é uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao antígeno de maturação de células B (BCMA, na sigla em inglês). **CARVYKTI®** é preparado a partir das células mononucleares do sangue periférico do paciente, que são obtidas através de procedimento padrão de leucaférese. As células mononucleares são enriquecidas com células T e geneticamente modificadas ex-vivo por transdução com um vetor lentiviral incompetente para replicação para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR, na sigla em inglês) contendo um domínio direcionado ao anti-BCMA, que consiste em dois anticorpos de domínio único ligados ao domínio co-estimulador 4-1BB e aos domínios de sinalização CD3-zeta.

As células CAR-T anti-BCMA transduzidas são expandidas em cultura celular, lavadas, formuladas em uma suspensão e criopreservadas. O produto deve passar por testes de esterilidade antes da liberação para remessa como uma suspensão congelada em uma bolsa de infusão específica para o paciente. O produto é descongelado e, então, aplicado por infusão intravenosa no paciente, onde as células CAR-T anti-BCMA podem reconhecer e eliminar as células alvo que expressam o BCMA.

Uma dose única de **CARVYKTI®** contém 0,5-1,0x10⁶ células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal até um máximo de 1x 10⁸ células T CAR-positivas viáveis suspensas em uma bolsa de infusão específica para o paciente (veja seções “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Além das células T, **CARVYKTI®** pode conter células NK. A formulação contém 5% de dimetilsulfóxido (DMSO). Para excipientes, veja a seção “COMPOSIÇÃO”.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CARVYKTI® é indicado para:

- o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam anteriormente um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38.
- o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam anteriormente um inibidor de proteassoma e são refratários à lenalidomida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo MMY2001

O MMY2001 foi um estudo aberto que avaliou o **CARVYKTI**[®] no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que anteriormente receberam um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38 e que tiveram progressão da doença durante ou após o último regime.

No total, 113 pacientes foram submetidos à leucaférese; o **CARVYKTI**[®] foi fabricado para todos os pacientes do estudo.

Dezesseis pacientes não foram tratados com **CARVYKTI**[®] (n=12 após leucaférese e n=4 após terapia de linfodepleção), em razão da saída do paciente da pesquisa (n=5), progressão de doença (n=2) ou óbito (n=9).

Dos 97 pacientes tratados, a mediana de tempo a partir do dia após o recebimento do material de leucaférese na fábrica até a liberação do produto para infusão foi de 29 dias (faixa de 23-64 dias) e a mediana de tempo a partir da leucaférese inicial até a infusão do **CARVYKTI**[®] foi de 47 dias (faixa de 41 a 167 dias).

Após a leucaférese e antes da administração de **CARVYKTI**[®], 73 (75%) dos 97 pacientes do estudo receberam terapia ponte. Os agentes mais comumente usados como terapia ponte ($\geq 20\%$ dos pacientes) incluíram dexametasona: 62 pacientes (64%), bortezomibe: 26 pacientes (27%), ciclofosfamida: 22 pacientes (23%) e pomalidomida: 21 pacientes (22%).

O **CARVYKTI**[®] foi administrado como uma infusão intravenosa única 5 a 7 dias após o início da linfodepleção (300 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina, ambos por via intravenosa, por 3 dias consecutivos). Noventa e sete pacientes receberam **CARVYKTI**[®] em uma dose mediana de $0,71 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg (faixa: 0,51 a $0,95 \times 10^6$ células/kg). Todos os pacientes foram hospitalizados para infusão de **CARVYKTI**[®] e, posteriormente, por no mínimo 10 dias. Dos 97 pacientes tratados, 59% eram homens, 71% eram caucasianos e 18% eram negros ou afro-americanos. A mediana de idade foi de 61 anos (faixa: 43 a 78 anos). Os pacientes haviam recebido uma mediana de 6 (faixa: 3 a 18) linhas de terapia prévias e 90% dos pacientes haviam recebido Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT) anteriormente. Noventa e nove por cento dos pacientes foram refratários à sua última linha de terapia e 88% foram refratários ao inibidor de proteassoma (IP), ao agente imunomodulador (IMiD) e ao anticorpo anti-CD38.

Pacientes com histórico de doença do sistema nervoso central (SNC) significativa, incluindo mieloma múltiplo do SNC, transplante alogênico de células-tronco dentro de 6 meses antes da aférese ou sob tratamento com imunossupressor, depuração de creatinina < 40 mL/min, concentração absoluta de linfócitos < 300/ μ L, transaminases hepáticas > 3 vezes o limite superior da normalidade, fração de ejeção cardíaca < 45% ou com infecção grave ativa foram excluídos do estudo.

Os resultados de eficácia tiveram como base uma taxa de resposta global, conforme determinado pela avaliação do Comitê Independente de Revisão usando os critérios da IMWG (veja a Tabela 1).

Tabela 1: Resultados de eficácia para o Estudo MMY2001

	Todos os pacientes tratados (n= 97)
Taxa de resposta global (RCr^a + RPMB + RP) n (%)	95 (97,9)
IC de 95% (%)	(92,7; 99,7)
Resposta completa rigorosa (RCr ^a) n (%)	80 (82,5)
Resposta parcial muito boa (RPMB) n(%)	12 (12,4)
Resposta parcial (RP) n (%)	3 (3,1)
Duração da Resposta (DOR)^b	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	95
DOR (Meses): Mediana (IC de 95%)	NE (23,3; NE)
Número de pacientes que responderam ao tratamento com RCr ^a	80
DOR se a melhor resposta for RCr ^a (Meses): Mediana (IC de 95%)	NE (28,3; NE)

Tabela 1: Resultados de eficácia para o Estudo MMY2001

Número de pacientes que responderam ao tratamento com RPMB ou melhor	92
DOR se a melhor resposta for RPMB ou melhor (Meses): Mediana (IC de 95%)	NE (24,4; NE)
Tempo até a Resposta (meses)	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	95
Mediana	0,95
Faixa	(0,9; 10,7)
Tempo até RCr^a (meses)	
Número de pacientes que responderam ao tratamento com RCr ^b	80
Mediana	2,89
Faixa	(0,9; 17,8)

NE = não estimado

Notas: Com base na duração mediana de acompanhamento de 27,7 meses

^a Todas as respostas completas foram rigorosas (RCr)

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

Tabela 2: Taxa de Doença Residual Mínima (DRM) negativa

	Todos os pacientes tratados (n= 97)
Taxa de DRM negativa n (%)	56 (57,7)
IC de 95% (%)	(47,3; 67,7)
Pacientes com DRM negativa e RCr n (%) ^a	42 (43,3)
IC de 95% (%)	(33,3; 53,7)
Pacientes avaliados para DRM (N= 61)	
Taxa de DRM negativa n (%)	56 (91,8)
IC de 95% (%)	(81,9; 97,3)

DRM = Doença Residual Mínima

Nota: Com base na mediana de duração de acompanhamento de 27,7 meses

^a Foram consideradas apenas as avaliações de DRM (limiar de teste de 10^{-5}) dentro de 3 meses da obtenção de RC/RCr até óbito/progressão/terapia subsequente (exclusiva). Todas as respostas completas foram rigorosas (RCr)

Com uma mediana de duração de acompanhamento de 27,7 meses, a mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) não foi alcançada (IC de 95%: 24,5; não estimável). A taxa de SLP em 12 meses (IC de 95%) foi de 76,3% (66,5%; 83,6%). A taxa de SLP em 24 meses (IC de 95%) foi de 62,7% (52,2%; 71,5%).

Para pacientes que alcançaram RCr (todas as respostas completas foram rigorosas), a mediana de SLP não foi alcançada (IC de 95%: 30,1%; não estimável) com uma taxa de SLP estimada em 12 meses de 88,8% (IC de 95%: 79,5%; 94,0 %). A taxa de SLP em 24 meses foi de 73,5% (IC de 95%: 62,3%, 81,9%).

A mediana de sobrevida global (SG) não foi alcançada (IC de 95%: não estimável; não estimável). A taxa de SG em 12 meses foi de 87,6% (IC de 95%: 79,2%; 92,8%). A taxa de SG em 24 meses foi de 76,2% (IC de 95%: 66,5%; 83,5%).

A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL, na sigla em inglês) foi avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 e concluída no período basal (n= 63) e durante a fase pós-infusão. A alteração mediana ajustada (IC de 95%) a partir do período basal na subescala de dor do EORTC QLQ-C30 foi de -1,9 (-8,5; -4,6) no dia 7, de -9,9 (-16,5; -3,3) no dia 28, de -6,3 (-12,9; -

0,4) no dia 56, de -9,4 (-16,3; -2,5) no dia 78 e de -10,5 (-17,3; -3,8) no dia 100, indicando uma redução global na dor após a infusão de **CARVYKTI**[®]. Melhoras clinicamente significativas no dia 100 foram observadas em 72,2% dos pacientes para a subescala de dor, em 53,8% para a subescala de fadiga, em 57,7% para a subescala de funcionamento físico e em 53,7% para subescala da condição global de saúde.

Análise MAMMOTH

Uma análise retrospectiva, agrupada de resultados de pacientes com mieloma múltiplo refratário a anticorpos monoclonais CD38 foi conduzida para fornecer contexto para a interpretação dos resultados de eficácia relatados no Estudo MMY2001.

A partir do conjunto de dados MAMMOTH, a análise identificou uma população de pacientes (N=122) correspondente à população totalmente tratada do Estudo MMY2001.

Para os pacientes do conjunto de dados MAMMOTH, o dia 1 do estudo foi 47 dias após o início da terapia convencional de tratamento padrão.

Para os pacientes do conjunto de dados MAMMOTH, a taxa de resposta global (TRG) foi de 38%, a taxa de SLP de 12 meses (IC de 95%) foi de 7% (1%; 13%) e a taxa de SG de 12 meses (IC de 95%) foi de 40% (30 %; 50%).

A análise retrospectiva dos resultados do MAMMOTH indicou que os pacientes que receberam **CARVYKTI**[®] (Estudo MMY2001) tiveram melhores resultados do que os pacientes que receberam outros tratamentos disponíveis avaliados no estudo MAMMOTH, conforme medido por TRG, SLP e SG.

Estudo MMY3002

O MMY3002 é um estudo de Fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico, que avalia a eficácia de **CARVYKTI**[®] para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário à lenalidomida, que receberam anteriormente pelo menos 1 linha de terapia prévia, incluindo um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador. Um total de 419 pacientes foram randomizados para receber uma sequência de aférese, terapia ponte, linfodepleção e **CARVYKTI**[®] (n=208) ou tratamento padrão que incluiu escolha do médico entre daratumumabe, pomalidomida e dexametasona (DPd) ou bortezomibe, pomalidomida e dexametasona (VPd) (n=211).

Pacientes com histórico de envolvimento do sistema nervoso central, pacientes que apresentam sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo e pacientes com histórico de doença de Parkinson ou outro distúrbio neurodegenerativo, foram excluídos do estudo.

Dos 419 pacientes que foram randomizados (208 para **CARVYKTI**[®] e 211 para tratamento padrão), 57% eram homens, 75% eram caucasianos, 3% eram negros ou afro-americanos e 7% eram hispânicos ou latinos. A mediana de idade foi de 61 anos (faixa: 27 a 80 anos). Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 (faixa: 1 a 3) linhas de terapia prévias e 85% dos pacientes haviam recebido anteriormente Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT). Noventa e nove por cento dos pacientes foram refratários à sua última linha de terapia prévia. Quarenta e oito por cento foram refratários a um inibidor de proteassoma (IP) e 100% foram refratários a um agente imunomodulador.

Todos os 208 pacientes randomizados para o braço de **CARVYKTI**[®] foram submetidos à aférese. Após a aférese e antes da administração de **CARVYKTI**[®], todos os 208 pacientes randomizados receberam terapia ponte obrigatória por protocolo (tratamento padrão). Destes 208 pacientes, 12 não foram tratados com **CARVYKTI**[®] devido à progressão de doença (n=10) ou óbito (n=2), e 20 progrediram antes da infusão com **CARVYKTI**[®], porém puderam receber **CARVYKTI**[®] como terapia subsequente.

Nos 176 pacientes que receberam **CARVYKTI**[®] como tratamento do estudo, a mediana de tempo desde o dia após o recebimento do material de aférese na fábrica até a liberação do produto para infusão foi de 44 dias (faixa: 25 a 127 dias) e a mediana de tempo desde a primeira aférese até a infusão de **CARVYKTI**[®] foi de 79 dias (faixa: 45 a 246 dias).

CARVYKTI[®] foi administrado como uma infusão intravenosa (IV) única 5 a 7 dias após o início da linfodepleção (300 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina, ambos por via intravenosa, por 3 dias consecutivos) em uma dose mediana de $0,71 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg (faixa: 0,39 a $1,07 \times 10^6$ células/kg).

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) analisada com base na população com intenção de tratamento (veja a Tabela 3 e a Figura 1). Após uma mediana de acompanhamento de 15,9 meses, a SLP foi de 11,8 meses (IC de 95%: 9,7; 13,8) para o braço controle e não estimável (NE) (IC de 95%: 22,8; NE) para o braço de CARVYKTI® (Taxa de risco: 0,26 [IC de 95%: 0,18; 0,38]). A estimativa de SLP em 12 meses foi de 75,9% (IC de 95%: 69,4%; 81,1%) no braço de CARVYKTI® e 48,6% (IC de 95%: 41,5%; 55,3%) no braço controle. No braço de CARVYKTI®, a mediana da duração da resposta (DOR) estimada não foi alcançada. No braço controle, a mediana DOR estimada foi de 16,6 meses (IC de 95%: 12,9; NE).

Tabela 3: Resultados de eficácia estudo MMY3002 (Análise do conjunto de pacientes com intenção de tratamento)

	CARVYKTI® (N=208)	DPd/PVd (N=211)
Sobrevida Livre de Progressão^a		
Número de eventos, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Mediana, meses [IC de 95%] ^b	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
Taxa de risco [IC de 95%] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
Valor de p ^d	<0,0001	
Taxa de Resposta Completa ou Melhor, % [IC de 95%]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
Valor de p ^e	<0,0001	
Taxa de Resposta Global (TRG)^a, % [IC de 95%]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
Valor de p ^e	<0,0001	
Taxa DRM Negativa na População com Intenção de Tratamento, % [IC de 95%]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Valor de p ^f	<0,0001	
Sobrevida Global (SG)		
Número de eventos, n (%)	39 (18,8)	47 (22,3)
Mediana, meses [IC de 95%] ^b	NE [NE; NE]	26,7 [22,5; NE]
Taxa de risco [IC de 95%] ^g	0,78 [0,50; 1,20]	
Valor de p ^h	0,2551	

NE = não estimável; IC = intervalo de confiança; DRM= doença residual mínima

Nota: Com base na mediana de duração de acompanhamento de 15,9 meses

^a De acordo com o consenso do International Myeloma Working Group (IMWG), conforme avaliado por algoritmo computadorizado.

^b Estimativa de Kaplan-Meier

^c Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox, incluindo apenas eventos de SLP ocorridos mais de 8 semanas após a randomização. Uma taxa de risco < 1 indica uma vantagem para o braço de CARVYKTI®. Para todas as análises estratificadas, a estratificação se baseou na escolha do investigador (PVd ou DPd), estadiamento do ISS (I, II, III) e número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3) conforme randomizados.

^d Teste de log-rank estratificado ponderado (peso de 0 na estatística de log-rank para as primeiras 8 semanas após a randomização, e 1 posteriormente).

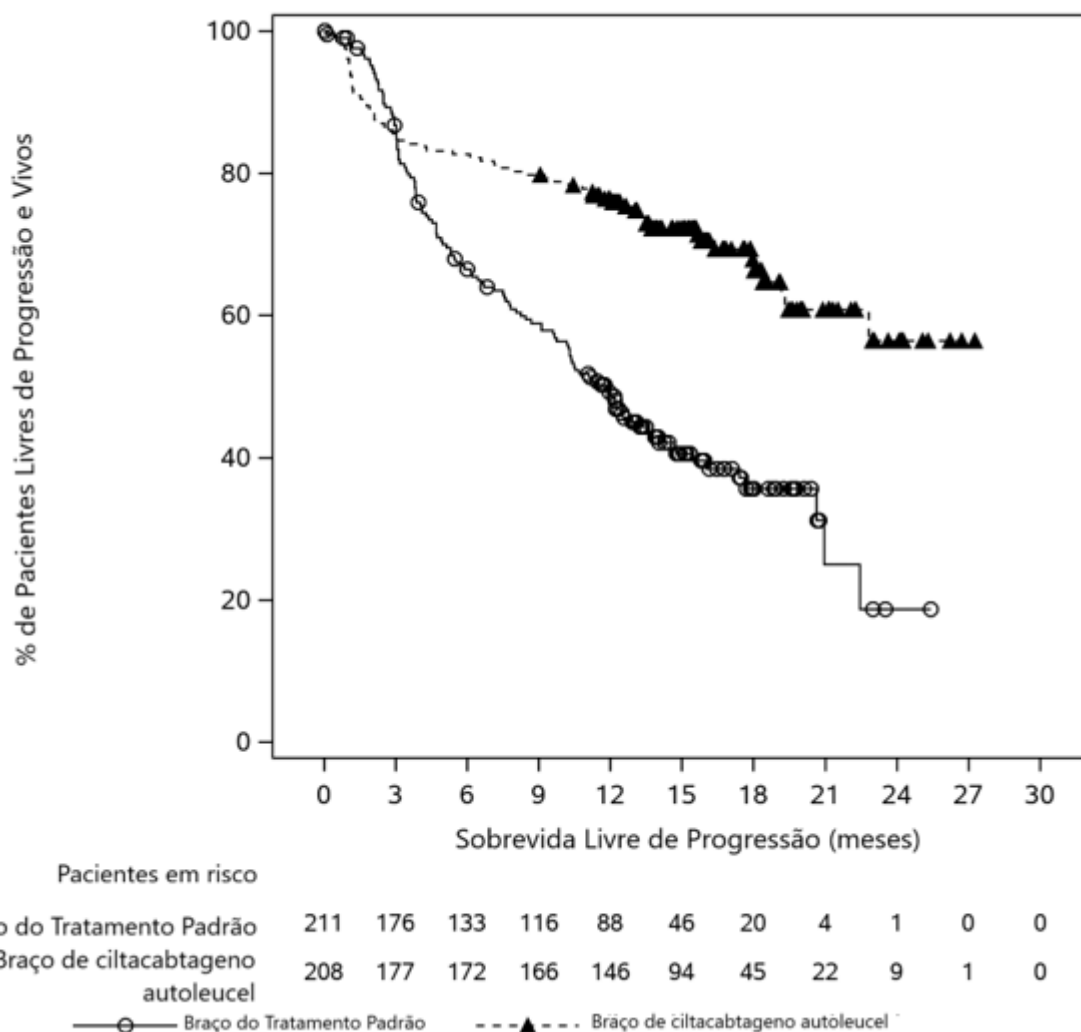
^e Teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel qui-quadrado

^f Teste exato de Fisher

^g Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. Uma taxa de risco <1 indica uma vantagem para o braço de CARVYKTI®.

^h Teste estratificado de log-rank.

Figura 1: Curva Kaplan–Meier de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no Estudo MMY3002 (Conjunto de Análise de Intenção de Tratamento)



Nota: O conjunto de análise de intenção de tratamento é composto por pacientes randomizados no estudo.

Dos 176 pacientes que receberam **CARVYKTI**[®] como tratamento do estudo, a mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) não foi estimável (IC de 95%: não estimável; não estimável), com uma taxa de SLP aos 12 meses de 89,7%. A taxa de resposta global (TRG) nestes pacientes foi de 99,4% (IC de 95%: 96,9%; 100,0%). A taxa de RC/RCr foi de 86,4% (IC de 95%: 80,4%; 91,1%).

Dos 20 pacientes que apresentaram progressão rápida e precoce da doença e receberam **CARVYKTI**[®] como terapia subsequente, após a infusão de **CARVYKTI**[®], a mediana da SLP foi de 7,39 meses (IC de 95%: 1,61; não estimável), com taxa de SLP aos 12 meses de 39,4% (IC de 95%: 18,6; 59,7), TRG de 65% (IC de 95%: 40,8%; 84,6%), e RC/RCr de 40% (IC de 95%: 19,1%; 63,9%).

Nos 208 pacientes que foram randomizados para receber **CARVYKTI**[®], foi relatado um atraso no tempo médio até a piora dos sintomas do mieloma múltiplo em comparação aos 211 que foram randomizados para receber o tratamento padrão (23,7 meses vs 18,9 meses, respectivamente), conforme medido com o Questionário de Sintoma e Impacto de Mieloma Múltiplo [Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire] (MySim-Q).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

CARVYKTI® é uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao BCMA, que envolve a reprogramação das células T do paciente com uma codificação transgênica de um receptor de antígeno quimérico (CAR) que identifica e elimina as células que expressam o BCMA. BCMA é primariamente expresso na superfície das células da linha B do mieloma múltiplo maligno, bem como em células B de estágio tardio e células plasmáticas. A proteína CAR do CARVYKTI® possui dois anticorpos de domínio único direcionados ao BCMA criada para conferir alta avidéz contra o BCMA humano, um domínio co-estimulador de 4-1BB e um domínio citoplasmático de sinalização de CD3-zeta (CD3ζ). Ao ligar-se às células expressando o BCMA, o CAR promove ativação e expansão das células T, e consequente eliminação das células alvo.

Experimentos em co-cultura *in vitro* demonstraram que a citotoxicidade mediada e liberação de citocina pelo ciltacabtageno autoleucel (interferon-gama, [IFN-γ], fator alfa de necrose tumoral [TNF-α], interleucina [IL]-2) foram dependentes de BCMA.

Efeitos farmacodinâmicos

Após uma infusão única de CARVYKTI®, a expansão das células CAR-T positivas coincidiu com as reduções de BCMA solúvel no soro, proteína M sérica e/ou cadeias leves livres. Dentre todos os pacientes, os níveis do receptor alfa de IL-6, IL-10, IFN-γ e IL-2 aumentaram após a infusão e atingiram o pico nos dias 7–14. Os níveis séricos de todas as citocinas voltaram, de modo geral, aos níveis basais dentro de 2-3 meses após a infusão.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de CARVYKTI® foi avaliada usando um ensaio validado para a detecção de anticorpos de ligação em comparação a pré-dose de CARVYKTI® em vários momentos após a infusão. No Estudo MMY2001, 19 de 97 (19,6%) pacientes foram positivos para anticorpos anti-CAR. No Estudo MMY3002, 37 de 176 (21%) pacientes foram positivos para anticorpos anti-CAR.

Não houve evidência clara para sugerir que os anticorpos anti-CAR observados afetam a cinética de expansão inicial e persistência, eficácia ou segurança de CARVYKTI®.

Propriedades farmacocinéticas

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

Após uma infusão única, o CARVYKTI® exibiu uma fase de expansão inicial seguida de um declínio rápido e, então, um declínio mais lento. Contudo, foi observada uma alta variabilidade interindividual.

Tabela 4: Parâmetros Farmacocinéticos de CARVYKTI® em pacientes com mieloma múltiplo

Parâmetro	Resumo Estatístico	N= 97
C _{máx} (cópias/μg de DNA genômico)	Média (SD), n	48692 (27174), 97
t _{máx} (dia)	Mediana (faixa), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
ASC _{0-28d} (cópias*dia/μg de DNA genômico)	Média (SD), n	504496 (385380), 97
ASC _{0-último} (cópias*dia/μg de DNA genômico)	Média (SD), n	1098030 (1387010), 97
ASC _{0-6m} (cópias*dia/μg de DNA genômico)	Média (SD), n	1033373 (1355394), 96
t _{1/2} (dia)	Média (SD), n	23,5 (24,2), 42
t _{último} (dia)	Mediana (faixa), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Após a expansão celular, a fase de persistência dos níveis de **CARVYKTI**[®] foi observada para todos os pacientes. No momento da análise (n=65), o tempo mediano para que os níveis transgênicos de CAR no sangue periférico voltassem ao nível basal pré-dose foi de aproximadamente 100 dias (faixa: 28 a 365 dias) após a infusão. A PK de **CARVYKTI**[®] foi avaliada em 176 pacientes adultos com mieloma múltiplo refratário à lenalidomida no estudo MMY3002 e foi geralmente consistente com a do Estudo MMY2001.

Exposições detectáveis de **CARVYKTI**[®] na medula óssea indicam uma distribuição do **CARVYKTI**[®] a partir da circulação sistêmica até a medula óssea. Similar aos níveis transgênicos sanguíneos, os níveis transgênicos na medula óssea diminuíram ao longo do tempo e exibiram alta variabilidade interindividual.

Alguns pacientes exigiram tocilizumabe, corticosteroides e anakinra para o tratamento de síndrome de liberação de citocinas (SLC). O **CARVYKTI**[®] continua a expandir e persistir após a administração de tocilizumabe. No estudo MMY2001, os pacientes tratados com tocilizumabe (n=68) tiveram uma $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d} mais alta de 81% e 72%, respectivamente, de **CARVYKTI**[®], conforme comparação com os pacientes (n=29) que não receberam tocilizumabe. Os pacientes que receberam corticosteroides (n=28) tiveram uma $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d} mais alta de 75% e 112%, respectivamente, conforme comparação com os pacientes que não receberam corticosteroides (n=69). Além disso, os pacientes que receberam anakinra (n=20) tiveram uma $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d} mais alta de 41% e 72%, respectivamente, em comparação com os pacientes que não receberam anakinra (n=77). No Estudo MMY3002, os resultados relacionados a tocilizumabe e corticosteroide foram consistentes com o Estudo MMY2001.

Populações Especiais

A farmacocinética de **CARVYKTI**[®] ($C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d}) não foi afetada pela idade (faixa: 27 a 78 anos), incluindo pacientes < 65 anos de idade (n=215; 64,8%), 65-75 anos (n=105; 31,6%) e > 75 anos de idade (n= 12; 3,6%).

Da mesma forma, a farmacocinética de **CARVYKTI**[®] ($C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d}) não foi afetada por gênero, peso corporal e raça.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos com **CARVYKTI**[®] em pacientes com insuficiência renal. $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d} de **CARVYKTI**[®] em pacientes com disfunção renal leve (60 mL/min ≤ depuração da creatinina [CRCL] < 90 mL/min) ou disfunção renal moderada (30 mL/min ≤ depuração de creatinina < 60 mL/min) e foram semelhantes a pacientes com função renal normal (CRCL ≥ 90 mL/min).

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos com **CARVYKTI**[®] em paciente com insuficiência hepática. A $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-28d} de **CARVYKTI**[®] foram similares nos pacientes com disfunção hepática leve [(bilirrubina total ≤ do limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase > LSN) ou (LSN < bilirrubina total ≤ 1,5 X LSN)] e pacientes com função hepática normal.

Informação não-clínica

A avaliação de segurança não clínica do **CARVYKTI**[®] confirmou a especificidade no alvo de **CARVYKTI**[®] em relação ao BCMA.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Nenhum estudo de genotoxicidade ou carcinogenicidade foi conduzido.

O risco de ocorrer mutagênese insercional durante a fabricação de ciltacabtageno autoleucel após a transdução das células T humanas autólogas com a integração de um vetor lentiviral (VL) foi avaliado ao analisar o padrão de integração do vetor na pré-infusão de **CARVYKTI**[®]. Essa análise de sítio insercional genômico foi conduzida nos produtos de **CARVYKTI**[®] de 7 pacientes e 3 voluntários sadios. Não houve evidência de integração preferencial próxima aos genes em questão.

O potencial para proliferação aprimorada de **CARVYKTI**[®] foi avaliado em um ensaio de crescimento independente de citocina *in vitro*. A integração de VL no genoma primário da célula T durante a transdução não levou ao crescimento descontrolado independente de citocina na ausência de IL-2 (a citocina que regula o crescimento de células T e promove a sobrevivência de células T) do **CARVYKTI**[®].

Toxicidade reprodutiva e fertilidade

Nenhum estudo de toxicidade na reprodução e desenvolvimento em animais foi conduzido com o **CARVYKTI**[®].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nenhuma.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Pacientes com histórico ativo ou anterior de doença do sistema nervoso central (SNC) significativa ou função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca inadequada são mais vulneráveis às consequências das reações adversas descritas abaixo e exigem atenção especial.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC)

Síndrome de liberação de citocinas, incluindo reações fatais ou com risco à vida, podem ocorrer após a infusão de **CARVYKTI**[®].

No Estudo MMY2001, quase todos os pacientes apresentaram SLC após a infusão de **CARVYKTI**[®] com a maioria sendo de Grau 1 ou Grau 2 (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”). O tempo mediano entre a infusão de **CARVYKTI**[®] (dia 1) e o início da SLC foi de 7 dias (faixa de 1 a 12 dias). Aproximadamente 90% dos pacientes apresentaram início da SLC após o dia 3 da administração da infusão de **CARVYKTI**[®].

Em quase todos os casos, a duração da SLC variou de 1 a 14 dias (mediana de duração de 4 dias) com 88% dos pacientes tendo uma duração da SLC de ≤ 7 dias.

No Estudo MMY3002, 151/196 (77%) apresentaram SLC após infusão de **CARVYKTI**[®], com a maioria sendo de Grau 1 ou 2 (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”). O tempo mediano entre a infusão de **CARVYKTI**[®] (dia 1) e o início da SLC foi de 8 dias (faixa de 1 a 23 dias). Em todos os casos, a duração da SLC variou de 1 a 17 dias (mediana de duração de 3 dias), com 89% dos pacientes tendo uma duração da SLC de ≤ 7 dias.

Sinais e sintomas clínicos da SLC podem incluir, entre outros, febre (com ou sem calafrios), calafrios, hipotensão, hipóxia e enzimas hepáticas elevadas. Possíveis complicações com risco à vida da SLC podem incluir disfunção cardíaca, toxicidade neurológica e linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH). Pacientes que desenvolvem LHH podem ter um risco aumentado de sangramento grave. Os pacientes devem ser monitorados atentamente para sinais ou sintomas desses eventos, incluindo febre. Os fatores de risco para SLC severa incluem alta carga tumoral pré-infusão, infecção ativa e início precoce de febre ou febre persistente após 24 horas de tratamento sintomático.

Adie a infusão de **CARVYKTI**[®] se o paciente apresentar reações adversas graves não solucionadas decorrentes da depleção linfocitária ou terapia ponte precedente (incluindo toxicidade cardíaca e toxicidade pulmonar), progressão rápida da doença e infecção ativa clinicamente significativa (veja seção “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Tratamentos profiláticos e terapêuticos adequados para infecções devem ser fornecidos e a resolução total de qualquer infecção ativa deve ser garantida antes da infusão de **CARVYKTI**[®]. Infecções também podem ocorrer concomitantemente com a SLC e podem aumentar o risco de um evento fatal.

Certifique-se de que pelo menos duas doses de tocilizumabe estejam disponíveis antes da infusão de **CARVYKTI**[®]. Monitore os pacientes para sinais e sintomas de SLC diariamente por 14 dias após a infusão de **CARVYKTI**[®] em uma unidade de cuidados de saúde certificada e, então, periodicamente, por outras duas semanas após a infusão de **CARVYKTI**[®].

Aconselhe os pacientes a buscarem atenção médica imediata caso sinais ou sintomas de SLC ocorram a qualquer momento. Aos primeiros sinais de SLC, avalie imediatamente o paciente para hospitalização e institua tratamento com cuidados de suporte, tocilizumabe, ou tocilizumabe e corticosteroides, conforme indicado na Tabela 5 (veja seção “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A avaliação para linfocitose hemofagocítica (LHH) deve ser considerada em paciente com SLC severa ou não responsiva. Para os pacientes com alta carga tumoral pré-infusão, início precoce de febre ou febre persistente após 24 horas, deve ser considerado o uso precoce de tocilizumabe. O uso de fatores de crescimento mieloide, principalmente fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF, na sigla em inglês), deve ser evitado durante a SLC. Considere reduzir a carga basal da doença com terapia ponte antes da infusão de **CARVYKTI**[®] em pacientes com alta carga tumoral.

Toxicidades neurológicas

Toxicidades neurológicas frequentemente ocorrem após o tratamento com **CARVYKTI**[®] e podem ser fatais (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Toxicidades neurológicas incluem Síndrome de Neurotoxicidade Associada ao Tratamento com Células Imunofetoras (ICANS), movimento e toxicidade neurocognitiva com sinais e sintomas de parkinsonismo, Síndrome de Guillain-Barré, neuropatias periféricas e paralisia dos nervos cranianos. Continue a monitorar os pacientes para sinais e sintomas de toxicidade neurológica após a recuperação da SLC e/ou ICANS, incluindo mudanças na caligrafia, pois isso pode ser um indicador precoce de possível neurotoxicidade.

Síndrome de Neurotoxicidade Associada ao Tratamento com Células Imunofetoras (ICANS):

Pacientes recebendo **CARVYKTI**[®] podem experimentar ICANS fatais ou de risco à vida após tratamento com **CARVYKTI**[®], incluindo antes do aparecimento da SLC, concomitante à SLC, após a resolução da SLC, ou na ausência da SLC. Os sintomas incluem afasia, fala lenta, disgrafia, encefalopatia, depressão do nível de consciência e estado de confusão.

Considere reduzir a carga basal da doença com terapia ponte antes da infusão de **CARVYKTI**[®] em pacientes com alta carga tumoral, o que pode mitigar o risco de desenvolvimento de toxicidade neurológica (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Monitore os pacientes para sinais ou sintomas de ICANS por 28 dias após a infusão. Aos primeiros sinais de ICANS, avalie imediatamente o paciente para hospitalização e inicie cuidados de suporte conforme indicado na Tabela 6 (veja seção “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). A detecção precoce e o tratamento agressivo da SLC ou ICANS podem ser importantes para evitar a ocorrência ou agravamento da toxicidade neurológica.

Movimento e Toxicidade Neurocognitiva com Sinais e Sintomas de Parkinsonismo:

Toxicidade neurológica de movimento e toxicidade neurocognitiva com sinais e sintomas de parkinsonismo foi relatada em estudos clínicos de **CARVYKTI**[®]. Foi observado um conjunto de sintomas com início variável abrangendo mais de um domínio de sintomas, incluindo movimento (por exemplo, micrografia, tremor, bradicinesia, rigidez, postura encurvada, marcha arrastada), cognitivo (por exemplo, perda de memória, distúrbio na atenção, confusão), e alteração de personalidade (por exemplo, expressão facial reduzida, embotamento afetivo, hipomímia, apatia), muitas vezes com início sutil (por exemplo, micrografia, embotamento afetivo), que em alguns pacientes evoluiu para incapacidade de trabalhar ou cuidar de si mesmo. A maior parte desses pacientes apresentaram uma combinação de dois ou mais fatores, como alta carga tumoral (plasmócitos da medula óssea $\geq 80\%$ ou pico M sérico ≥ 5 g/dL ou cadeia leve livre sérica ≥ 5000 mg/L), SLC anterior de Grau 2 ou maior, ICANS anterior, e alta expansão e persistência das células CAR-T. O tratamento com levodopa/carbidopa (n=4) não foi eficaz em melhorar a sintomatologia destes pacientes.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de parkinsonismo que podem ter início tardio e estes devem ser tratados com medidas de suporte.

Síndrome de Guillain-Barré:

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi relatada após o tratamento com **CARVYKTI**[®]. Os sintomas relatados incluem os consistentes com a variação Miller-Fisher da SGB, fraqueza motora, distúrbios da fala e polirradiculoneurite (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Monitore quanto a SGB. Avalie os pacientes que apresentam neuropatia periférica para SGB. Considere o tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) e encaminhar para plasmaférese, dependendo da gravidade da toxicidade.

Neuropatia periférica:

A ocorrência de neuropatia periférica, incluindo sensorial, motor ou sensório-motora, foi relatada em estudos clínicos com **CARVYKTI**[®]. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de neuropatias periféricas. Considere o tratamento com corticosteroides sistêmicos de curta duração, dependendo da gravidade e progressão dos sinais e sintomas.

Paralisia dos nervos cranianos:

A ocorrência de paralisia dos 7º, 3º, 5º e 6º nervos cranianos, das quais algumas foram bilaterais, recorrência da paralisia do nervo craniano, e ocorrência de neuropatia periférica em pacientes com paralisia do nervo craniano foram relatadas em estudos clínicos com **CARVYKTI**[®].

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de paralisia de nervos cranianos. Considere o tratamento com corticosteroides sistêmicos de curta duração, dependendo da gravidade e progressão dos sinais e sintomas.

Citopenias Prolongadas e Recorrentes

Os pacientes podem exibir citopenias por várias semanas após a linfodepleção e infusão de **CARVYKTI**[®] e devem ser tratados de acordo com as diretrizes locais. Em estudos de **CARVYKTI**[®], quase todos os pacientes tiveram uma ou mais reações adversas citopênicas de Grau 3 ou 4. A maioria dos pacientes apresentou uma mediana de tempo entre a infusão e o início da citopenia de Grau 3 ou 4 de menos de duas semanas, sendo que a maioria dos pacientes recuperou para \leq Grau 2 até o dia 30 (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Monitore as contagens sanguíneas após a infusão de **CARVYKTI**[®]. Para trombocitopenia, considere tratamento de suporte com transfusões. Neutropenia prolongada foi associada a um risco elevado de infecção. Fatores de crescimento mieloide, principalmente GM-CSF, têm o potencial de agravar os sintomas de SLC e não são recomendados durante as 3 primeiras semanas após **CARVYKTI**[®] ou até a SLC ser solucionada.

Infecções graves e neutropenia febril

Infecções graves, incluindo infecções com risco à vida ou fatais, ocorreram em pacientes após a infusão de **CARVYKTI**[®] (veja seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Monitore os pacientes para sinais e sintomas de infecção, empregue exames de vigilância antes e durante o tratamento com **CARVYKTI**[®] e trate os pacientes de forma adequada. É recomendado administrar profilaxia antimicrobiana e antifúngica, de acordo com as diretrizes locais, quando o paciente atinge contagens absolutas de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ e antiviral, de acordo com as diretrizes locais, no dia 1 da infusão. Infecções são conhecidas por complicar o curso e o tratamento da SLC concomitante. Pacientes com infecção ativa clinicamente significativa não devem iniciar o tratamento com **CARVYKTI**[®] até a infecção ser controlada.

No evento de neutropenia febril, a infecção deve ser avaliada e tratada de forma adequada com antibióticos de amplo espectro, fluidos e outros cuidados de suporte, conforme clinicamente indicado.

Pacientes tratados com **CARVYKTI**[®] podem estar sob risco aumentado de infecção grave/fatal por COVID-19. Aconselhe os pacientes sobre a importância das medidas de precaução.

Reativação viral

A reativação do VHB, em alguns casos resultando em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, pode ocorrer em pacientes com hipogamaglobulinemia.

Atualmente, não existe experiência de fabricação de **CARVYKTI**[®] para pacientes que testaram positivo para HIV, HTLV, VHB ativo ou VHC ativo. A triagem para VHB, VHC, HIV, HTLV e outros agentes infecciosos deve ser conduzida de acordo com as diretrizes clínicas locais antes da coleta das células para a fabricação.

Pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente significativa, incluindo essas infecções virais, não devem receber o regime de depleção linfocitária até que a infecção seja controlada (veja seção “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A avaliação do risco-benefício deve ser realizada pelo médico responsável pelo tratamento dos pacientes com essas infecções antes da aférese para a fabricação de **CARVYKTI**[®] e depleção linfocitária.

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia pode ocorrer em pacientes que receberam **CARVYKTI**[®].

Monitore os níveis de imunoglobulina após o tratamento com **CARVYKTI**[®] e administre IVIG caso os níveis de IgG sejam menores que 400 mg/dL. Tratar de acordo com as diretrizes clínicas padrões, incluindo a profilaxia com antibióticos e/ou antivirais e monitoramento de infecções.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com **CARVYKTI**[®] não foi estudada. A vacinação com vacinas com vírus vivo não é recomendada por pelo menos 6 semanas antes do início da quimioterapia com depleção linfocitária, durante o tratamento com **CARVYKTI**[®] e até a recuperação imunológica após o tratamento com **CARVYKTI**[®].

Malignidades secundárias

Pacientes tratados com **CARVYKTI**[®] podem desenvolver malignidades secundárias. Um caso de linfoma de células T CAR-positivas foi relatado em um estudo em andamento. Monitore ao longo da vida para o surgimento de malignidades secundárias. Caso ocorram malignidades secundárias, entre em contato com a empresa para relatar e obter instruções sobre coleta de amostra do paciente para testes de malignidade secundária originadas de célula T. Em pacientes com infecção pelo HIV, entre em contato com a empresa para o teste de todos os tipos de malignidade secundária, incluindo aquelas não originadas de célula T.

Hipersensibilidade

Reações alérgicas podem ocorrer com a infusão de **CARVYKTI**[®]. Reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem ocorrer em razão do dimetilsulfóxido (DMSO), ou canamicina residual no **CARVYKTI**[®]. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente por 2 horas após a infusão quanto a sinais e sintomas de reações graves. Tratar prontamente e manejar os pacientes adequadamente de acordo com a gravidade da reação de hipersensibilidade.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os pacientes tratados com **CARVYKTI**[®] não devem doar sangue, órgãos, tecidos nem células para transplante.

Gravidez, Amamentação e Fertilidade

Gravidez (categoria C)

Não existem dados disponíveis quanto ao uso de **CARVYKTI**[®] em mulheres grávidas. Nenhum estudo de toxicidade na reprodução e desenvolvimento em animais foi conduzido com o **CARVYKTI**[®]. Não se sabe se o **CARVYKTI**[®] tem o potencial de ser transferido para o feto e causar toxicidade fetal. Portanto, o **CARVYKTI**[®] não é recomendado para mulheres grávidas, ou mulheres com potencial de engravidar que não fazem uso de contraceptivos. Mulheres grávidas devem ser informadas sobre os riscos ao feto. A gravidez após a terapia com **CARVYKTI**[®] deve ser discutida com o médico responsável pelo tratamento.

Mulheres grávidas que receberem **CARVYKTI**[®] podem desenvolver hipogamaglobulinemia. A avaliação dos níveis de imunoglobulina em recém-nascidos de mães que forem tratadas com **CARVYKTI**[®] deve ser considerada.

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

Homens e Mulheres férteis

Teste de gravidez

O status de gravidez para mulheres em idade com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início do tratamento com **CARVYKTI**[®].

Contraceção

Os dados de exposição são insuficientes para fornecer uma recomendação quanto a duração da contraceção após o tratamento com **CARVYKTI**[®].

Nos estudos clínicos, as pacientes mulheres com potencial para engravidar foram aconselhadas a fazer uso de métodos contraceptivos altamente eficazes e os pacientes homens com parceiras com potencial para engravidar ou que estavam grávidas, foram instruídos a usar método contraceptivo de barreira até um ano após o paciente ter recebido a infusão com o **CARVYKTI**[®]. Veja as informações de prescrição para quimioterapia com depleção linfocitária para informações sobre a necessidade de contraceptivos em pacientes que recebem a quimioterapia com depleção linfocitária.

Amamentação

Não existem informações quanto a presença de **CARVYKTI**[®] no leite humano, o efeito nas crianças amamentadas e os efeitos na produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde da criança devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para o **CARVYKTI**[®] e quaisquer efeitos adversos em potencial do **CARVYKTI**[®] ou da condição subjacente materna na criança amamentada.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de **CARVYKTI**[®] na fertilidade. Os efeitos do **CARVYKTI**[®] na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos com animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Em razão do potencial para eventos neurológicos, os pacientes recebendo **CARVYKTI**[®] correm risco de alteração ou redução da consciência ou coordenação nas 8 semanas após a infusão de **CARVYKTI**[®]. Aconselhe os pacientes a evitarem dirigir e se envolver em ocupações ou atividades perigosas, como operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante esse período inicial e no caso de novo início de quaisquer sintomas neurológicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação foi conduzido com o **CARVYKTI**[®].

HIV e o lentivírus usados na fabricação do **CARVYKTI**[®] possuem extensão curta e limitada de material genético idêntico (RNA). Portanto, alguns testes comerciais de ácido nucleico (NATs, na sigla em inglês) para HIV podem produzir resultados falso-positivos em pacientes que haviam recebido **CARVYKTI**[®].

Incompatibilidades

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene e transporte em temperatura ≤ -120 °C em tanque criogênico contendo nitrogênio líquido em fase de vapor.

Armazene na embalagem original contendo o cassete de proteção da bolsa de infusão.

Assim que estiver descongelado, o produto deve ser administrado imediatamente e a infusão deve ser concluída dentro de 2,5 horas em temperatura de 20°C a 25°C. O produto descongelado não deve ser agitado, recongelado ou refrigerado novamente.

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.

Natureza e Teor do Recipiente

Bolsa de infusão em etileno-acetato de vinila (EVA) com tubo de adição selado e duas portas de perfuração disponíveis contendo 30 mL ou 70 mL de dispersão celular.

Cada bolsa de infusão é acondicionada individualmente em um cassete de criogenia de alumínio.

Aspecto físico

Suspensão incolor a branco, incluindo tons de branco, amarelo e rosa. A bolsa deve estar sem defeitos visíveis e vazamentos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Instruções de Uso, Manuseio e Descarte

Não irradiar, uma vez que isso pode levar à inativação do produto.

O CARVYKTI® deve ser transportado dentro de um recipiente fechado, lacrado e à prova de vazamento.

O CARVYKTI® contém células sanguíneas humanas que foram geneticamente modificados com a replicação de vetor lentiviral incompetente. Siga as precauções universais e diretrizes locais para manuseio e descarte do medicamento não usado ou todos os materiais que entraram em contato com o CARVYKTI® (dejetos sólido e líquido) para evitar uma possível transmissão de doenças infecciosas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso autólogo. Somente para uso intravenoso.

Dose – Adultos (≥ 18 anos)

CARVYKTI® é fornecido como uma dose única para infusão contendo uma suspensão de receptor de antígeno quimérico de células T CAR-positivas viáveis.

A dose contém $0,5-1,0 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal, com uma dose alvo de $0,75 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal e uma dose máxima de 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis por infusão única. Devido às singularidades de fabricação do produto, a administração da dose dentro do intervalo mencionado anteriormente é aceitável.

Populações Especiais

População pediátrica (17 anos ou menos)

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

Não existem dados disponíveis.

Idosos (65 anos ou mais)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes ≥ 65 anos de idade.

Administração

Preparando o Paciente para a infusão de CARVYKTI®

Confirme a disponibilidade de **CARVYKTI®** antes de iniciar o regime de linfodepleção.

Regime de linfodepleção

Administre um regime de linfodepleção de 300 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina. Ambos medicamentos devem ser administrados por via intravenosa, por 3 dias consecutivos. Administre **CARVYKTI®** de 5 a 7 dias após o início do regime de linfodepleção. Se a resolução de toxicidade de Grau 1 ou menor decorrente da linfodepleção levar mais de 14 dias, resultando em atraso na administração de **CARVYKTI®**, a linfodepleção deve ser novamente administrada após um mínimo de 21 dias da primeira dose da primeira linfodepleção. Para modificações da dose, vide as informações de prescrição dos fabricantes correspondentes.

A linfodepleção deve ser adiada se um paciente tiver reações adversas graves após a terapia ponte precedente (incluindo infecção ativa clinicamente significante, toxicidade cardíaca e toxicidade pulmonar).

Avaliação clínica antes da infusão de CARVYKTI®

A infusão de **CARVYKTI®** deve ser adiada se um paciente apresentar quaisquer das condições a seguir:

- infecção ativa clinicamente significante ou distúrbios inflamatórios.
- toxicidades não-hematológicas de Grau ≥ 3 decorrentes do condicionamento com ciclofosfamida e fludarabina, exceto náusea, vômito, diarreia ou constipação de Grau 3. A infusão de **CARVYKTI®** deve ser adiada até que esses eventos sejam solucionados para Grau ≤ 1 .
- doença do enxerto contra o hospedeiro ativa.

Pré-medicamentos

Administre os seguintes medicamentos pré-infusão em todos os pacientes (30 a 60 minutos) antes da infusão de **CARVYKTI®**:

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofeno oral ou intravenoso).
- Anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina oral ou intravenosa, ou equivalente).

Evite o uso de corticosteroides sistêmicos profiláticos, uma vez que eles podem interferir na atividade de **CARVYKTI®**.

Preparação de CARVYKTI® para infusão

Não descongele o produto até que esteja pronto para ser usado. Coordene o tempo entre o descongelamento e a infusão de **CARVYKTI®**. Confirme primeiro o horário da infusão e ajuste o tempo de início do descongelamento de modo que o **CARVYKTI®** esteja disponível para infusão quando o paciente estiver preparado para receber o produto.

- Confirme a identificação do paciente: Antes de preparar o **CARVYKTI®**, verifique se a identificação do paciente no cassete do **CARVYKTI®** corresponde ao paciente em questão. Não remova a bolsa do produto **CARVYKTI®** do cassete se a informação no rótulo específico ao paciente não for a mesma do paciente em questão.
- Assim que a identificação do paciente for confirmada, remova a bolsa do produto **CARVYKTI®** do cassete.
- Inspeccione a bolsa do produto quanto a qualquer violação da integridade do recipiente, como quebras ou rachaduras antes e após o descongelamento. Não administre se a bolsa estiver comprometida e siga as diretrizes locais (ou entre em contato com a empresa).
- Coloque a bolsa de infusão dentro da bolsa plástica vedável (preferencialmente estéril) antes de descongelar.
- Descongele o **CARVYKTI®** a 37°C \pm 2°C usando banho maria ou método de descongelamento a seco até que não haja gelo visível na bolsa de infusão. O tempo total do início do descongelamento até sua conclusão não deve ser mais do que 15 minutos.

- Remova a bolsa de infusão da bolsa plástica vedável e seque. Misture gentilmente o conteúdo da bolsa para dispersar agrupamentos de material celular. Se ainda houver agrupamentos celulares visíveis, continue misturando suavemente o conteúdo da bolsa. Pequenos agrupamentos de material celular devem se dispersar com a mistura manual suave. Não pré-filtre em outro recipiente nem lave, centrifugue e/ou suspenda novamente o **CARVYKTI**[®] em novo meio antes da infusão.
- Assim que estiver descongelado, a infusão de **CARVYKTI**[®] deve ser administrada e concluída dentro de 2,5 horas em temperatura de 20°C a 25°C.
- Não congele novamente nem refrigere o produto descongelado.

Administração

- Administre o **CARVYKTI**[®] em uma unidade de cuidados de saúde certificada. Para informações a respeito de quais unidades de cuidados de saúde estão certificadas pela empresa para administração de **CARVYKTI**[®], por favor, entre em contato com o SAC da empresa.
- Antes da infusão e durante o período de recuperação, certifique-se de que tocilizumabe e equipamento de emergência estejam disponíveis para uso.
- Confirme a identidade do paciente com os identificadores do paciente na bolsa de infusão. Não faça a infusão de **CARVYKTI**[®] se a informação no rótulo específico ao paciente não for a mesma do paciente em questão.
- Uma vez descongelado, administre todo o conteúdo da bolsa de **CARVYKTI**[®] através de infusão intravenosa dentro de 2,5 horas do descongelamento usando conjuntos de infusão contendo filtro em linha.
- NÃO utilize filtro de depleção leucocitária.
- Misture gentilmente o conteúdo da bolsa durante a infusão de **CARVYKTI**[®] para dispersar os agrupamentos de células.
- Após todo o conteúdo da bolsa do produto ser aplicado, lave a linha de administração, incluindo o filtro em linha, com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) (solução salina) para garantir que todo o produto seja administrado.

Para precauções especiais de descarte, veja Instruções de Uso, Manuseio e Descarte (seção “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Hospitalização e monitoramento após a infusão

Os pacientes devem ser hospitalizados após a infusão de **CARVYKTI**[®] por no mínimo 14 dias em uma unidade de saúde certificada com monitoramento diário dos sinais e sintomas da SLC, eventos neurológicos e outras toxicidades (veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Após a alta, continue monitorando periodicamente por mais 14 dias e instrua os pacientes a permanecerem nas proximidades de 1 hora de distância da unidade de saúde certificada durante este período.

Tratamento de Reações Adversas Severas

Síndrome de Liberação de Citocinas

Identifique a SLC com base na apresentação clínica (veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Se houver suspeita de SLC, trate de acordo com as recomendações na Tabela 5. Administração de cuidados de suporte para SLC (incluindo, entre outros, agentes antipiréticos, suporte com fluido intravenoso, vasopressores, oxigênio suplementar, etc.), conforme adequado. Considere realizar exames laboratoriais para monitorar coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, assim como a função pulmonar, cardíaca, renal e hepática. Outras citocinas direcionadas aos anticorpos monoclonais (por exemplo, anti-IL1 e/ou anti-TNF α) ou terapia direcionada para redução e eliminação de células CAR-T podem ser consideradas para pacientes que desenvolverem SLC de grau alto ou linfocitose hemofagocítica (LHF) que permanece severa ou com risco à vida após a administração prévia de tocilizumabe e corticosteroides.

Tabela 5: Diretrizes para tratamento da Síndrome de Liberação de Citocinas com tocilizumabe e corticosteroides

Grau	Sintomas Presentes	tocilizumabe^a	corticosteroides^b
Grau 1	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Pode ser considerado	N/A
Grau 2	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão responsiva aos fluidos e não exigindo vasopressores. Ou, necessidade de oxigênio por cânula nasal de baixo fluxo ^d ou oxigênio passivo ("blow-by")	Administre 8 mg/kg de tocilizumabe ^b por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, se não responsivo para fluidos intravenosos ou aumento do oxigênio suplementar. Limite a um máximo de 3 doses em um período de 24 horas; máximo total de 4 doses.	Trate de acordo com as diretrizes abaixo (Grau3) se não houver melhora dentro de 24 horas do início de tocilizumabe.
Grau 3	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão exigindo um vasopressor com ou sem vasopressina. Ou, necessidade de oxigênio por cânula nasal de alto fluxo ^d , máscara facial, máscara sem rebreather, ou máscara de Venturi	Administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, se não responsivo para fluidos intravenosos ou aumento do oxigênio suplementar. Limite a um máximo de 3 doses em um período de 24 horas; máximo total de 4 doses.	Se não houver melhora, administre 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou dexametasona equivalente (por exemplo, 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas). Mantenha o uso dos corticosteroides até que o evento chegue ao Grau 1 ou menor, então, reduza o uso ao longo de 3 dias.
Grau 4	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão exigindo vários vasopressores (com exceção de vasopressina).	Administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg).	Siga a orientação acima (Grau 3) ou administre 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, a critério do médico.

	Ou, necessidade de oxigênio de pressão positiva (por exemplo, CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica)	<p>Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, se não responsivo para fluidos intravenosos ou aumento do oxigênio suplementar.</p> <p>Limite a um máximo de 3 doses em um período de 24 horas; máximo total de 4 doses.</p>	Se não houver melhora ou se a condição agravar, considere alternar os imunossuppressores. ^b
--	---	--	--

^a Consulte as informações da bula de tocilizumabe para mais detalhes.

^b Citocinas direcionadas aos anticorpos monoclonais podem ser consideradas com base na prática da instituição para SLC não responsiva.

^c Atribuída à SLC. A febre nem sempre estará presente simultaneamente à hipotensão ou hipóxia, uma vez que ela pode ser mascarada por intervenções como terapias de antipiréticos ou de anticitocinas (por exemplo, tocilizumabe ou esteroides).

^d Cânula nasal de baixo fluxo é ≤ 6 L/min e cânula nasal de alto fluxo é > 6 L/min.

Toxicidades Neurológicas

O tratamento geral para toxicidade neurológica, como, por exemplo, ICANS com ou sem SLC concomitante, é resumido na Tabela 6.

Aos primeiros sinais de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, considere uma avaliação neurológica. Descarte outras causas de sintomas neurológicos. Forneça tratamento intensivo e terapia de suporte para toxicidade neurológica severa ou com risco à vida (veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tabela 6: Diretrizes para tratamento de ICANS

Grau da ICANS ^a	Sintomas Presentes ^b	SLC Concomitante	Sem SLC Concomitante
Grau 1	Pontuação de ICE de 7-9 ^c ou nível deprimido de consciência ^d : acorda espontaneamente.	Tratamento de SLC de acordo com a Tabela 1.	Considere dexametasona.
Grau 2	Pontuação de ICE de 3-6 ^c ou nível deprimido de consciência ^d : acorda ao ouvir uma voz.	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 1 para o tratamento de SLC.</p> <p>Se não houver melhora após o início de tocilizumabe, administre 10 mg de dexametasona^e IV a cada 6 horas, se já não estiver recebendo outros corticosteroides. Mantenha a</p>	<p>Administre 10 mg de dexametasona^e IV a cada 6 horas.</p> <p>Mantenha a dexametasona até resolução para Grau ≤ 1 e, então, reduza.</p>

		dexametasona até resolução para Grau ≤ 1 e, então, reduza.	
Grau 3	<p>Pontuação de ICE de 0-2^o</p> <p>ou nível deprimido de consciência^d: acorda somente com estímulo tátil,</p> <p>ou convulsões^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvem com intervenção, <p>ou pressão intracraniana (PIC) elevada: edema focal/local sob neuroimagem^d.</p>	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 1 para o tratamento de SLC.</p> <p>Além disso, administre 10 mg de dexametasona^e por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e repita a dose a cada 6 horas. Mantenha a dexametasona até resolução para Grau ≤ 1 e, então, reduza.</p>	<p>Administre 10 mg de dexametasona^e por via intravenosa a cada 6 horas.</p> <p>Mantenha a dexametasona até resolução para Grau ≤ 1 e, então, reduza.</p>
Grau 4	<p>Pontuação de ICE de 0^o</p> <p>ou nível deprimido de consciência^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> o paciente não pode ser despertado ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou estupor ou coma, <p>ou convulsões^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsões prolongadas com risco à vida (> 5 min), ou convulsões repetitivas clínicas ou elétricas sem retorno ao basal nos intervalos, <p>ou achados motores^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> fraqueza motora focal profunda como hemiparesia ou paraparesia, <p>ou PIC elevada / edema cerebral^d, com sinais/sintomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema cerebral difuso na neuroimagem, ou postura descerebrada ou descorticada, ou paralisia do sexto nervo craniano, ou papiledema, ou triáde de Cushing. 	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 1 para o tratamento de SLC.</p> <p>Siga as orientações de Grau 3 ou considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona IV ao dia com a primeira dose de tocilizumabe e mantenha 1000 mg de metilprednisolona IV ao dia por 2 dias ou mais.</p>	<p>Siga a orientação acima (Grau 3) ou considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona IV uma vez ao dia por 3 dias; se houver melhora, trate conforme orientação em Grau 3.</p>
		<p>No caso de PIC elevada/edema cerebral, consulte as diretrizes da instituição para o tratamento.</p>	

- ^a **Considere usar medicamentos não sedativos e anticonvulsivantes (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia das convulsões para ICANS de qualquer grau.**
- ^b O tratamento é determinado pelo evento mais severo, não atribuível a qualquer outra causa.
- ^c Se o paciente pode ser despertado e for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Associada às Células Imunofetoras (ICE, na sigla em inglês), avaliar: **Orientação** (orientado para ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); **Nomeação** (nomear 3 objetos, por exemplo, apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); **Seguir Comandos** (por exemplo, “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e mostre a língua” = 1 ponto); **Escrita** (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto; e **Atenção** (contagem regressiva de 100 por dez = 1 ponto). Se o paciente não pode ser despertado e não for capaz de realizar a Avaliação ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.
- ^d Atribuível a nenhuma outra causa.
- ^e Todas as referências à dexametasona são para dexametasona ou equivalente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas as reações adversas, ou seja, eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso do ciltacabtageno autoleucel com base em uma avaliação abrangente das informações disponíveis para eventos adversos. Uma relação causal com o ciltacabtageno autoleucel não pode ser estabelecida com certeza nos casos individuais. Além disso, como as pesquisas clínicas são conduzidas sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nas pesquisas clínicas de um medicamento podem não ser comparadas diretamente às taxas em pesquisas clínicas de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Resumo do perfil de segurança

A segurança do **CARVYKTI**[®] foi avaliada em 396 pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam infusão de **CARVYKTI**[®] em três estudos clínicos abertos: Estudo MMY2001 (N=106), que incluiu pacientes da coorte da Fase 1b/2 principal (Estados Unidos; n=97; com uma duração mediana de acompanhamento de 27,7 meses) e de uma coorte adicional (Japão; n=9), Estudo de Fase 2 MMY2003 (n=94) e Estudo de Fase 3 MMY3002 (n=196).

As reações adversas mais comuns do **CARVYKTI**[®] ($\geq 20\%$) foram neutropenia, pirexia, SLC, trombocitopenia, anemia, dor musculoesquelética, fadiga, linfopenia, leucopenia, hipotensão, diarreia, infecção do trato respiratório superior, hipogamaglobulinemia, elevação de transaminase, dor de cabeça, náusea e tosse.

As reações adversas graves ocorreram em 41% dos pacientes; as reações adversas graves relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes foram SLC (11%), pneumonia (7%) e sepse (5%).

As reações adversas não hematológicas mais comuns ($\geq 10\%$) de Grau ≥ 3 foi elevação nas transaminases (11%).

As anomalias hematológicas mais frequentes ($\geq 25\%$) de Grau ≥ 3 foram neutropenia (88%), trombocitopenia (44%), anemia (44%), linfopenia (33%) e leucopenia (32%).

Lista tabulada das reações adversas ao medicamento

A Tabela 7 resume as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam o **CARVYKTI**[®].

Dentro de cada classe de sistema e órgãos, as reações adversas ao medicamento foram classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$);

Comum (frequente): $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$);

Incomum (infrequente): $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$);

Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$);

Muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7: Reações adversas em pacientes com mieloma múltiplo tratados com CARVYKTI® (N= 396)

Classe de Sistema e Órgãos	Frequência	Reação Adversa	Incidência (%)	
			Todos os Graus	Grau ≥ 3
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção do trato respiratório superior ¹	30	2
		Infecção viral ²	17	4
		Infecção bacteriana ^{3#}	13	5
		Pneumonia ^{4#}	12	9
	Comum	Sepse ^{5#}	9	7
		Gastroenterite ⁶	6	1
		Infecção do trato urinário ⁷	5	1
		Infecção fúngica ⁸	3	<1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	Neutropenia	89	88
		Anemia ⁹	60	44
		Trombocitopenia	60	44
		Linfopenia	34	33
		Leucopenia	33	32
		Coagulopatia ¹⁰	12	3
	Comum	Neutropenia febril	8	8
		Linfocitose ¹¹	3	1
Distúrbios do sistema imunológico	Muito comum	Síndrome de liberação de citocinas [#]	83	4
		Hipogamaglobulinemia ¹²	29	5
	Comum	Linfocitose hemofagocítica [#]	3	2
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Hipofosfatemia	17	4
		Hipocalemia	17	2
		Hipocalcemia	16	3
		Redução do apetite	15	1
		Hipomagneseemia	12	<1
		Hipoalbuminemia	11	<1
		Hiponatremia	10	2
		Hiperferritinemia ¹³	10	2
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Delírio ¹⁴	3	<1
		Mudanças de personalidade ¹⁵	3	1
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia	24	0
		Disfunção motora ¹⁶	13	2
		Tontura ¹⁷	13	1
		Síndrome de neurotoxicidade associada ao tratamento com células imunoefetoras [#]	11	2
		Encefalopatia ^{18#}	10	2
		Distúrbios do sono ¹⁹	10	1

	Comum	Paralisias de nervo craniano ²⁰	7	1
		Neuropatia periférica ²¹	7	1
		Afasia ²²	5	<1
		Tremor ²³	5	<1
		Ataxia ²⁴	4	<1
		Paresia ²⁵	1	<1
		Neurotoxicidade [#]	1	1
	Incomum	Síndrome de Guillain-Barré	<1	<1
Distúrbios cardíacos	Muito comum	Taquicardia ²⁶	13	1
	Comum	Arritmias cardíacas ²⁷	4	2
Distúrbios vasculares	Muito comum	Hipotensão ²⁸	33	6
		Hipertensão	11	4
		Hemorragia ^{29#}	10	2
	Comum	Trombose ³⁰	4	1
		Síndrome de extravasamento capilar	1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito comum	Tosse ³¹	21	0
		Dispneia ^{32#}	14	3
		Hipóxia ³³	13	4
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia ³⁴	31	3
		Náusea	23	<1
		Constipação	15	0
		Vômito	12	0
	Comum	Dor abdominal ³⁵	8	0
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Hiperbilirrubinemia	3	1
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea ³⁶	9	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Dor músculo-esquelética ³⁷	38	3
Distúrbios renais e urinários	Comum	Insuficiência renal ³⁸	6	4
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Muito comum	Pirexia	84	6
		Fadiga ³⁹	35	4
		Calafrios	14	0
		Edema ⁴⁰	16	1
		Dor ⁴¹	11	1
Investigações	Muito comum	Aumento na transaminase ⁴²	25	11
		Gama-glutamyltransferase elevada	10	6
	Comum	Fosfatase alcalina sanguínea elevada	8	3
		Proteína C reativa elevada	7	1

Os eventos adversos foram relatados usando o MedDRA versão 25.0

Contém eventos fatais.

- 1 Infecção do trato respiratório superior inclui bronquite, congestão nasal, nasofaringite, inflamação faríngea, faringite, congestão do trato respiratório, infecção do trato respiratório, rinite, rinorreia, infecção pelo rinovírus, congestão dos seios paranasais, sinusite, infecção do trato respiratório superior, faringite viral e infecção viral do trato respiratório superior.
- 2 Infecção viral inclui infecção por adenovírus, teste positivo para adenovírus, COVID-19 assintomática, COVID-19, infecção por coronavírus, infecção por citomegalovírus, reativação de infecção por citomegalovírus, síndrome por citomegalovírus, viremia por citomegalovírus, reativação de hepatite B, reativação de herpes simples, infecção por vírus da herpes, herpes zóster, herpes zóster disseminado, infecção por herpesvírus humano tipo 6, teste positivo para rinovírus humano, influenza, linfadenite viral, infecção por metapneumovírus, herpes oral, infecção por vírus da parainfluenza, infecção por parvovírus b19, infecção por parvovírus, infecção por vírus sincicial respiratório, infecção viral do trato respiratório e infecção por rotavírus.
- 3 Infecção bacteriana inclui abscesso nos membros, infecção por bordetella, celulite mamária, bronquite bacteriana, infecção por *Campylobacter*, infecção no local do cateter, celulite, calázio, infecção por *Citrobacter*, colite por *Clostridium difficile*, infecção por *Clostridium difficile*, infecção relacionada ao dispositivo, infecção por Enterococcus, infecção por Escherichia, foliculite, hordéolo, infecção por *Klebsiella*, abscesso pulmonar, pericondrite, abscesso perirretal, infecção pós-procedimento, pielonefrite aguda, salmonelose, sinusite bacteriana, infecção cutânea, infecção de tecido mole, infecção estafilocócica, superinfecção bacteriana, infecção dentária, infecção no local de acesso vascular e infecção de dispositivo vascular.
- 4 Pneumonia inclui pneumonia atípica, aspergilose broncopulmonar, pneumonia por COVID-19, infecção do trato respiratório inferior, infiltração pulmonar, pneumonia por metapneumovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia por aspiração, pneumonia por Moraxella, pneumonia por Pseudomonas, pneumonia estreptocócica e pneumonia viral.
- 5 Sepses inclui bacteremia, sepses bacteriana, sepses por Candida, bacteremia relacionada ao dispositivo, bacteremia enterocócica, sepses por Haemophilus, sepses neutropênicas, bacteremia por pseudomonas, sepses por pseudomonas, sepses, choque séptico, bacteremia por estafilococos, sepses por estreptococo, Candida sistêmica e urosepses.
- 6 Gastroenterite inclui enterocolite bacteriana, enterocolite infecciosa, enterocolite viral, infecção por Enterovírus, gastroenterite, gastroenterite por Cryptosporidium, gastroenterite por rotavírus, gastroenterite por Salmonella, gastroenterite viral, infecção gastrointestinal e infecção do intestino grosso.
- 7 Infecção do trato urinário inclui cistite, infecção do trato urinário por Escherichia, infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário e infecção viral do trato urinário.
- 8 A infecção fúngica inclui infecção por Candida, aspergilose cerebral, candidíase oral, sinusite por *Aspergillus*, infecção fúngica da língua e candidíase vulvovaginal.
- 9 Anemia inclui anemia e anemia ferropriva.
- 10 Coagulopatia inclui prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, redução de fibrinogênio sérico, teste de coagulação anormal, coagulopatia, coagulação intravascular disseminada, hipofibrinogenemia, aumento da razão normalizada internacional, aumento do nível de protrombina e prolongamento do tempo de protrombina.
- 11 Linfocitose inclui aumento da contagem de linfócitos e linfocitose.
- 12 Hipogamaglobulinemia inclui redução de imunoglobulina G sérica e hipogamaglobulinemia.
- 13 Hiperferritinemia inclui hiperferritinemia e aumento de ferritina sérica.
- 14 Delírio inclui agitação, desorientação, desorientação, humor eufórico, alucinação, irritabilidade e inquietação.
- 15 Mudanças de personalidade incluem afeto plano, indiferença, alteração de personalidade e redução da expressão facial.

- 16 Disfunção motora inclui agrafia, disgrafia, ptose palpebral, micrografia, disfunção motora, rigidez muscular, espasmos musculares, rigidez muscular, fraqueza muscular, mioclonia e parkinsonismo.
- 17 Tontura inclui tontura, tontura ao esforço, tontura postural, pré-síncope, síncope e vertigem.
- 18 Encefalopatia inclui amnésia, bradifrenia, estado de confusão, redução do nível de consciência, distúrbio de atenção, encefalopatia, letargia, comprometimento de memória, comprometimento mental, alterações do estado mental, retardo psicomotor e resposta lenta a estímulos.
- 19 Distúrbios do sono incluem hipersonia, insônia, distúrbio do sono e sonolência.
- 20 Paralisias de nervo craniano incluem paralisia de Bell, paralisia de nervo craniano, distúrbio do nervo facial, paralisia facial, parestesia facial, paralisia do terceiro nervo, paralisia do trigêmeo e paralisia do sexto nervo.
- 21 Neuropatia periférica inclui neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorio-motora periférica, neuropatia sensorial periférica e polineuropatia.
- 22 Afasia inclui afasia, disartria, fala lenta e distúrbio de fala.
- 23 Tremor inclui tremor em repouso e tremor.
- 24 Ataxia inclui ataxia, distúrbio do equilíbrio, dismetria e disfunção da marcha.
- 25 Paresia inclui hemiparesia, paresia e paralisia do nervo peroneal.
- 26 Taquicardia inclui taquicardia sinusal e taquicardia.
- 27 Arritmias cardíacas incluem fibrilação atrial, flutter atrial, bloqueio atrioventricular de segundo grau, taquicardia supraventricular, extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular.
- 28 Hipotensão inclui hipotensão e hipotensão ortostática.
- 29 Hemorragia inclui hemorragia no local do cateter, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusão, epistaxe, contusão ocular, hematêmese, hematoquezia, hematoma, hematuria, hemoptise, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia pulmonar, hemorragia de retina, hemorragia retroperitoneal, hemorragia subaracnóideia e hematoma subdural.
- 30 Trombose inclui trombose venosa profunda, trombose relacionada ao dispositivo, embolia, trombose da veia jugular, embolia pulmonar e trombose venosa em membro.
- 31 Tosse inclui tosse, tosse produtiva e síndrome de tosse das vias aéreas superiores.
- 32 Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia, dispneia ao esforço, insuficiência respiratória, taquipneia e sibilos.
- 33 Hipóxia inclui hipóxia e redução da saturação de oxigênio.
- 34 Diarreia inclui colite e diarreia.
- 35 Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dispepsia.
- 36 Erupção cutânea inclui dermatose hemorrágica, dermatite esfoliativa generalizada, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa, eritema, pitíriase liquenoide e varioliforme aguda, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular e urticária.
- 37 Dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, dor óssea, rigidez articular, estiramento muscular, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, dor musculoesquelética, rigidez musculoesquelética, mialgia, miosite, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca, osteoartrite, dor nas extremidades, síndrome do manguito rotador, dor vertebral e tendinite.
- 38 Insuficiência renal inclui lesão renal aguda, aumento da creatinina sérica, doença renal crônica, insuficiência renal e comprometimento renal.
- 39 Fadiga inclui astenia, fadiga e mal-estar.
- 40 Edema inclui edema facial, retenção de fluidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, edema palatal, edema periorbital, inchaço periférico, congestão pulmonar e edema pulmonar.

⁴¹ Dor inclui desconforto anorretal, dor no local do cateter, dor de ouvido, dor ocular, dor no flanco, dor por fratura, dor inflamatória, odinofagia, dor, dor mandibular, dor cutânea, dor pélvica, proctalgia, rinalgia, dor sacral, dor nos seios paranasais, dor testicular e dor de dente.

⁴² Elevação de transaminase inclui aumento de alanino-aminotransferase e aumento de aspartato-aminotransferase.

Dos 196 pacientes no Estudo MMY3002, 20 pacientes que apresentavam doença de alto risco progrediram precoce e rapidamente durante a terapia ponte, antes da infusão com **CARVYKTI**[®], e receberam **CARVYKTI**[®] como terapia subsequente (veja seção “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Nestes pacientes, o tratamento neurocognitivo e do movimento (MNT) foi relatado em um paciente (5%) e foi de severidade leve (Grau 1 ou 2). SLC foi relatada em uma taxa mais elevada para Graus 3 e 4 (25%), incluindo eventos de SLC complicada por LHF (10%) ou CID (10%). ICANS foi relatada em uma taxa (35%) e severidade mais elevadas (10%) para Grau 3. Cinco pacientes morreram de eventos fatais relacionados a **CARVYKTI**[®] (2 devido a hemorragia no contexto de LHF ou CID e 3 devido a infecções fatais).

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de Liberação de Citocinas

Nos estudos agrupados (n=396), SLC foi relatada em 83% (n=330) dos pacientes; 79% (n= 314) dos eventos de SLC foram de Grau 1 ou Grau 2, 4% (n=415) foram de Grau 3 ou 4, e < 1% (n=1) foi de Grau 5. Noventa e oito por cento (n=323) dos pacientes se recuperaram da SLC.

A duração da SLC foi de ≤ 18 dias para todos os pacientes, exceto um, que teve uma duração de SLC de 97 dias complicada pela HLH secundária com um resultado fatal subsequente. Os sinais ou sintomas mais frequentes (≥ 10%) associados com a SLC incluíram pirexia (81%), hipotensão (28%), aspartato aminotransferase (AST) elevado (12%), e hipóxia (10%). Veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para diretrizes de monitoramento e tratamento.

Toxicidades neurológicas

Nos estudos agrupados (n=396), a toxicidade neurológica ocorreu em 23% (n=89) dos pacientes com 5% (n=21) sendo de Grau 3 ou Grau 4 e 1% de Grau 5 (n=3); um devido a ICANS, um devido ao movimento e toxicidade neurocognitiva com sinais e sintomas de parkinsonismo, e um devido à encefalopatia). Além disso, onze pacientes tiveram resultados fatais com toxicidade neurológica contínua no momento da morte; dez mortes foram causadas por infecção, incluindo dois óbitos em pacientes com sinais e sintomas contínuos de parkinsonismo, conforme discutido abaixo, e uma morte foi causada por insuficiência respiratória. Veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para diretrizes de monitoramento e tratamento.

Síndrome de Neurotoxicidade Associada ao Tratamento com Células Imunoefetoras (ICANS):

Nos estudos agrupados (n=396), ICANS ocorreu em 11% dos pacientes (n= 45), com 2% (n= 7) apresentando ICANS de Grau 3 ou 4 e < 1% (n=1) apresentando ICANS de Grau 5. Os sintomas incluíram afasia, fala lenta, disgrafia, encefalopatia, redução do nível de consciência e estado de confusão. O tempo mediano entre a infusão de **CARVYKTI**[®] e o primeiro início de ICANS foi de 8,0 dias (faixa: 2 a 15 dias, exceto para 1 paciente com início no dia 26) e a duração mediana foi de 3 dias (faixa: 1 a 29 dias, exceto para 1 paciente que teve um desfecho fatal subsequente no dia 40).

Movimento e Toxicidade Neurocognitiva com Sinais e Sintomas de Parkinsonismo:

Dos 89 pacientes nos estudos agrupados (n=396) apresentando qualquer neurotoxicidade, nove pacientes do sexo masculino apresentaram toxicidade neurológica com vários sinais e sintomas de parkinsonismo, distintos do ICANS. Os graus máximos de toxicidade do parkinsonismo foram: Grau 1 (n=1), Grau 2 (n=2), Grau 3 (n=6). O início médio do parkinsonismo foi de 38 dias (faixa: 14 a 914 dias) a partir da infusão de **CARVYKTI**[®]. Um paciente (Grau 3) morreu de toxicidade neurológica com parkinsonismo contínuo 247 dias após a administração de **CARVYKTI**[®], e dois pacientes (Grau 2 e Grau 3) com parkinsonismo

contínuo morreram de causas infecciosas 162 e 119 dias após a administração de **CARVYKTI**[®]. Um paciente se recuperou (Grau 3). Nos 5 pacientes restantes, os sintomas de parkinsonismo continuaram até 996 dias após a administração de **CARVYKTI**[®]. Todos os 9 pacientes tinham histórico de SLC anterior (n=1 Grau 1; n=6 Grau 2; n=1 Grau 3; n=1 Grau 4), enquanto 6 de 9 pacientes tinham ICANS anterior (n=5 Grau 1; n=1 Grau 3).

A síndrome de Guillain-Barré (SGB):

Nos estudos agrupados (n=396), foi relatado que um paciente teve SGB após o tratamento com **CARVYKTI**[®]. Embora os sintomas da SGB tenham melhorado após receber tratamento com esteróides e IVIG, o paciente morreu 139 dias após a administração de **CARVYKTI**[®] devido a encefalopatia pós-gastroenterite com sintomas contínuos de SGB.

Neuropatia periférica:

Nos estudos agrupados (n=396), 27 pacientes desenvolveram neuropatia periférica, apresentando-se como neuropatias sensoriais, motoras ou sensorio-motoras. O tempo médio do início dos sintomas foi de 57 dias (faixa: 1 a 914 dias), a duração média das neuropatias periféricas foi de 140 dias (faixa: 1 a 766 dias), incluindo aquelas com neuropatia contínua. Desses 27 pacientes, 5 apresentaram neuropatia periférica de Grau 3 ou 4 (que foi resolvido em 1 paciente sem tratamento relatado, e estava em andamento nos outros 4 pacientes, incluindo um paciente que melhorou após tratamento com dexametasona). Dos 22 pacientes restantes com neuropatia periférica ≤ Grau 2, a neuropatia periférica foi resolvida sem tratamento relatado em 6 pacientes, e após tratamento com duloxetine em 2 pacientes, e estava em andamento nos outros 10 pacientes.

Paralisias de Nervos Cranianos:

Nos estudos agrupados (n=396), 27 pacientes apresentaram paralisia de nervos cranianos. A mediana de tempo até o início foi de 22 dias (variação: 17 a 101 dias) após a infusão de **CARVYKTI**[®], e a mediana de tempo até a resolução foi de 56 dias (variação: 1 a 209 dias) após o início dos sintomas.

Citopenia Prolongada e Recorrente

Nos estudos agrupados (n=396), citopenia de Grau 3 ou 4 no dia 1 após a dose, sem resolução para Grau 2 ou menor até o dia 30 após a infusão do **CARVYKTI**[®], incluiu trombocitopenia (33%), neutropenia (29%), linfopenia (25%) e anemia (3%). Após o dia 60 da infusão de **CARVYKTI**[®] e após a recuperação inicial da citopenia de Grau 3 ou Grau 4, 23%, 21%, 7% e 4% dos pacientes voltaram a apresentar linfopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia de Grau 3 ou 4, respectivamente.

A Tabela 8 lista as incidências de citopenias de Grau 3 ou Grau 4 ocorrendo após a administração que não foram solucionados para Grau 2 ou inferior até o dia 30 e dia 60, respectivamente.

Tabela 8: Incidências de Citopenias Prolongadas e Recorrentes Após Tratamento com CARVYKTI® nos estudos agrupados (n= 396)

	Grau 3/4 (%) Após Dose no Dia 1	Grau 3/4 Inicial (%) Sem Recuperação^a a ≤ Grau 2 até o Dia 30	Grau 3/4 Inicial (%) Sem Recuperação^a a ≤ Grau 2 até o Dia 60	Ocorrência de Grau 3/4 (%) > Dia 60 (após Recuperação Inicial^a de Grau 3/4)
Trombocitopenia	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenia	381 (96%)	114 (29%)	44 (11%)	81 (21%)
Linfopenia	391 (99%)	98 (25%)	46 (12%)	90 (23%)
Anemia	180 (46%)	11 (3%)	12 (3%)	26 (7%)

^a O resultado laboratorial com o pior grau de toxicidade será usado para um dia útil. Definição de recuperação: deve ter 2 resultados consecutivos de Grau ≤ 2 em diferentes dias se o período de recuperação for ≤ 10 dias.

Notas: Resultados laboratoriais do dia 1 ao dia 100 para os estudos MMY2001 e MMY2003 ou dia 112 para o estudo MMY3002, ou o início da terapia subsequente, o que ocorrer primeiro, foram incluídos na análise.

Trombocitopenia: Grau 3/4 - Contagem de plaquetas < 50000 células/μL

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

Linfocitopenia: Grau 3/4 - Contagem de linfócitos < 0,5 x 10⁹ células/L

Anemia: Grau 3 – hemoglobina < 8 g/dL. Grau 4 não definido pela contagem laboratorial de acordo com NCI-CTCAE v5.

As porcentagens têm como base o número de pacientes tratados

Infecções graves

As infecções ocorreram em 206 (52%) pacientes nos estudos agrupados (Nn= 396); 66 (17%) apresentaram infecções de Grau 3 ou Grau 4 e infecções fatais (pneumonia por COVID-19, pneumonia, sepse, colite por *Clostridium difficile*, choque séptico, aspergilose broncopulmonar, sepse por *Pseudomonas*, sepse neutropênica e abscesso pulmonar) ocorreram em 17 (4%) pacientes. As infecções mais frequentemente relatadas (≥ 2%) de Grau 3 ou superior foram pneumonia, pneumonia por COVID-19 e sepse. Neutropenia febril foi observada em 6% dos pacientes, com 2% apresentando neutropenia febril grave. Veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para diretrizes de monitoramento e tratamento.

Hipogamaglobulinemia

Nos estudos agrupados (n= 396), hipogamaglobulinemia foi relatada em 30% dos pacientes com 5% dos pacientes apresentando hipogamaglobulinemia de Grau 3; os níveis laboratoriais de IgG caíram abaixo de 500 mg/dL após a infusão de CARVYKTI® em 91% (359/396) dos pacientes tratados. Cinquenta e três por cento dos pacientes receberam IVIG pós CARVYKTI® tanto para reação adversa quanto para profilaxia. Veja seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para diretrizes de monitoramento e tratamento.

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

Sinais e sintomas

Não existem dados sobre sinais ou sequelas de superdose com CARVYKTI®.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3437

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Pharmaceuticals Inc – Raritan – Estados Unidos

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/03/2024.



CCDS 2309

VPS TV 3.0