

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

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

2.2. Composição qualitativa e quantitativa

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

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada saco de perfusão de Yescarta contém 300 mg de sódio e 3,4 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). Yescarta poderá conter quantidades residuais de gentamicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão de cor branca a vermelha, transparente a opaca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma.

Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com LDGCB e linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGCBPM), recidivantes ou refratários (r/r) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) r/r após três ou mais linhas de terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

Yescarta tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação em administração e no controlo de doentes tratados com o medicamento.

No caso de síndrome de libertação de citocinas (SLC), deve estar disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab antes da perfusão de Yescarta. O centro de tratamento qualificado tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excepcional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.

Posologia

Yescarta destina-se a utilização autóloga (ver secção 4.4).

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

A disponibilidade de Yescarta tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.

Pré-tratamento (quimioterapia para linfodepleção)

- Tem de ser administrado um regime de quimioterapia para linfodepleção, composto por 500 mg/m^2 de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m^2 de fludarabina por via intravenosa, antes da perfusão de Yescarta. Os dias recomendados são o 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Yescarta.

Pré-medicação

- Recomenda-se que a pré-medicação com 500 a 1000 mg de paracetamol por via oral e 12,5 mg a 25 mg de difenidramina por via intravenosa ou oral, ou com outros medicamentos equivalentes, seja administrada cerca de 1 hora antes da perfusão com Yescarta para reduzir a possibilidade de uma reação à perfusão.
- Não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos (ver secção 4.5).

Monitorização

- Os doentes têm de ser monitorizados diariamente durante os primeiros 7 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos podem considerar a hospitalização durante os primeiros 7 dias ou quando ocorrerem os primeiros sinais ou sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos.
- Decorridos os primeiros 7 dias após a perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

- Os doentes têm de manter-se nas proximidades de uma unidade clínica qualificada durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

Populações especiais

Doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC)

Existe experiência clínica limitada em doentes com infeção ativa por VIH, VHB ou VHC.

Idosos

Não são necessários ajustes de dose em doentes com idade ≥ 65 anos.

População pediátrica

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

Modo de administração

Yescarta destina-se a ser administrado por perfusão intravenosa.

Yescarta não pode ser irradiado. Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.

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

Administração

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

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Yescarta, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à gentamicina (um possível resíduo vestigial).

Têm de ser tidas em consideração as contra-indicações da quimioterapia para linfodepleção.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Yescarta destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Antes da perfusão, a identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de perfusão e na cassette de Yescarta. Yescarta não pode ser administrado se as informações indicadas no rótulo específico do doente no saco de perfusão e da cassette não corresponderem à identidade do doente em questão.

Gerais

Têm de ser tidas em consideração as advertências e precauções da quimioterapia para linfodepleção.

Razões para adiar o tratamento

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

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

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

Monitorização após a perfusão

Os doentes têm de ser monitorizados diariamente durante os primeiros 7 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos podem considerar a hospitalização durante os primeiros 7 dias ou quando ocorrerem os primeiros sinais ou sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos. Decorridos os primeiros 7 dias após a perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

Os doentes têm de manter-se nas proximidades de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de SLC ou reações adversas neurológicas. Os sinais vitais e o funcionamento dos órgãos têm de ser monitorizados consoante a gravidade da reação.

Transmissão de um agente infeccioso

Embora Yescarta seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Yescarta têm de monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeção após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Testes serológicos

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

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Yescarta não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Doenças concomitantes

Os doentes com doença ativa do sistema nervoso central (SNC) ou com inadequada função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca têm uma maior probabilidade de ser mais vulneráveis às consequências das reações adversas descritas abaixo e requerem atenção especial.

Linfoma primário do SNC

Não existe experiência da utilização de Yescarta em doentes com linfoma primário do SNC. Por conseguinte, a relação benefício/risco de Yescarta não foi estabelecida nesta população.

Síndrome de libertação de citocinas

Quase todos os doentes apresentaram algum grau de SLC. A ocorrência de SLC grave, incluindo reações fatais e potencialmente fatais, foi observada muito frequentemente com Yescarta, com início após 1 a 12 dias no estudo ZUMA-1 e ZUMA-7, e 1 a 11 dias no estudo ZUMA-5 (ver secção 4.8). A SLC deve ser gerida segundo o critério do médico, com base na manifestação clínica do doente e de acordo com o algoritmo de gestão da SLC indicado na Tabela 1. Nos casos de SLC moderada a grave associada a Yescarta, foi administrado tratamento baseado em inibidor do recetor da interleucina 6 (IL-6), tal como o tocilizumab.

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

Gestão da síndrome de libertação de citocinas associada a Yescarta

Tem de haver, pelo menos, uma dose por doente de tocilizumab, um inibidor do recetor da interleucina 6 (IL-6), no centro para administração antes da perfusão de Yescarta. O centro de tratamento qualificado tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após a dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não se encontra disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, o centro de tratamento tem que ter acesso a medidas alternativas apropriadas para o tratamento de SLC em vez de tocilizumab.

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

Yescarta não pode ser administrado a doentes com infeção ativa ou doença inflamatória até resolução destas situações.

É conhecida a associação entre a SLC e a insuficiência orgânica (p. ex., insuficiência hepática, renal, cardíaca e pulmonar). Além disso, a SLC pode levar ao agravamento de patologias orgânicas subjacentes. Os doentes com disfunção cardíaca clinicamente significativa têm de ser geridos seguindo a abordagem padrão de cuidados ao doente crítico e devem ser consideradas medidas como a ecocardiografia.

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

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

Tabela 1: Classificação de SLC e orientações de gestão

Grau de SLC^a	Tocilizumab	Corticosteroides
Grau 1 Os sintomas requerem apenas o tratamento sintomático (p. ex. febre, náuseas, fadiga, cefaleias, mialgia, mal-estar geral).	Se não melhorar após 24 horas, tratar como Grau 2.	N/A
Grau 2 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada. Necessidade de oxigénio inferior a 40% de concentração de oxigénio 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 tocilizumab ^c por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir a administração de tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, na ausência de resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento de oxigénio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses, caso não existam melhorias clínicas dos sinais e sintomas de SLC ou, caso não haja resposta à segunda dose ou a doses subsequentes de tocilizumab, considerar medidas alternativas para o tratamento de SLC.	Gerir conforme Grau 3 se não ocorrer melhoria 24 horas após o início de tocilizumab.
Grau 3 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção agressiva. Necessidade de oxigénio igual ou superior a 40% de FiO ₂ ou hipotensão a necessitar de dose elevada/vários vasopressores ou toxicidade orgânica 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). Continuar a administração de corticosteroides até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual. Se não melhorar, tratar como Grau 4 (abaixo).
Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Necessidade de ventilação mecânica ou hemodiálise venovenosa contínua ou toxicidade orgânica 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 melhoria, gerir como acima indicado. Considerar a utilização de imunossuppressores alternativos, se não ocorrer melhoria ou no caso de agravamento.

N/A = não disponível/não aplicável

(a) Lee et al. 2014

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

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

Reações adversas neurológicas

Foram observadas muito frequentemente reações adversas neurológicas graves, também conhecidas como síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), em doentes tratados com Yescarta, que podiam ser fatais ou potencialmente fatais. O tempo mediano até ao início foi de 6 dias (intervalo: 1 a 133 dias) nos estudos ZUMA-1 e ZUMA-7, e de 7 dias (intervalo: 1 a 177 dias) no estudo ZUMA-5 após a perfusão de Yescarta (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de doenças do SNC, tais como convulsões ou isquemia cerebrovascular, podem

apresentar um risco aumentado. Foram notificados casos graves e fatais de edema cerebral em doentes tratados com Yescarta.

Os doentes que tiverem toxicidades neurológicas/ICANS de Grau 2 ou superior têm de ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Tem de ser fornecida terapêutica de suporte em cuidados intensivos nos casos de toxicidade neurológica/ICANS grave ou potencialmente fatal. Deve ser considerada a administração de anticonvulsivantes não sedativos, conforme clinicamente indicado para reações adversas de Grau 2 ou superior. Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria das reações adversas neurológicas apresentadas por doentes tratados com Yescarta. Estes incluem a utilização de tocilizumab (se SLC concomitante) e/ou corticosteroides para reações adversas neurológicas moderadas, graves ou potencialmente fatais, tal como resumido na Tabela 2.

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

Classificação	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 2	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Se não ocorrer melhoria no período de 24 horas após o início de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas (caso não esteja a tomar outros corticosteroides). Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 3	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Em adição, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 4	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia com a primeira dose de tocilizumab e continuar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante mais 2 dias; se ocorrer melhoria, gerir como acima indicado. Se não melhorar, considerar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa 3 vezes ao dia ou terapêutica alternativa ^a	Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias; se ocorrer melhoria, controlar como acima indicado. Se não melhorar, considerar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa 3 vezes ao dia ou terapêutica alternativa. ^a
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	

a. A terapêutica alternativa inclui (mas não é limitada a): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, ciclofosfamida, IVIG e ATG

Infeções e neutropenia febril

Foram observadas muito frequentemente infeções graves em doentes tratados com Yescarta (ver secção 4.8). Em doentes imunodeprimidos, foram notificados casos de infeções oportunistas potencialmente fatais e fatais, incluindo infeções fúngicas disseminadas.

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

Foi observada neutropenia febril em doentes após perfusão com Yescarta (ver secção 4.8) e pode ocorrer concomitantemente com SLC. No caso de neutropenia febril, a infeção deve ser considerada e geridas com antibióticos de largo espetro, fluidos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

Reativação viral

Em doentes tratados com medicamentos direcionados contra as células B, pode ocorrer a reativação do VHB, a qual, em alguns casos, pode levar a hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Foi notificada a reativação do vírus John Cunningham (JC), levando a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em doentes tratados com Yescarta que também receberam tratamento prévio com outros medicamentos imunossuppressores. Foram notificados casos com desfecho fatal. Deve ser considerada a possibilidade de LMP em doentes imunodeprimidos que apresentem início ou agravamento de sintomas neurológicos, devendo realizar-se as avaliações de diagnóstico adequadas.

Foram notificados outros casos potencialmente fatais e fatais de reativação viral com VHH-6.

Citopenias prolongadas

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

Hipogamaglobulinemia

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

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas com a perfusão de Yescarta. As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao DMSO ou à gentamicina residual presente em Yescarta.

Neoplasias malignas secundárias, incluindo com origem em células T

Os doentes tratados com Yescarta podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Foram notificadas neoplasias malignas de células T após o tratamento de neoplasias hematológicas malignas com uma terapia com células T-CAR dirigida a BCMA ou CD19, incluindo Yescarta. Foram notificadas neoplasias malignas de células T, incluindo neoplasias malignas CAR positivas, no prazo de semanas e até vários anos após a administração de uma terapia com células T-CAR dirigida a CD19 ou BCMA. Registaram-se resultados fatais. Os doentes devem ser monitorizados ao longo da vida quanto ao aparecimento de neoplasias malignas secundárias. No caso de desenvolvimento de uma neoplasia maligna secundária com origem em células T, a empresa deve ser contactada para obter instruções sobre a recolha de amostras do doente para a realização de testes.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

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

Doença CD19 negativa

A experiência com Yescarta em doentes expostos a terapêutica prévia direcionada para CD19 é limitada. Yescarta não é recomendado se os doentes tiverem tido uma recidiva com doença CD19 negativa após a terapêutica anti-CD19 prévia.

Existem dados limitados disponíveis sobre doentes CD19 negativos tratados com Yescarta e é possível que os doentes CD19 negativos obtenham menos benefício em comparação com doentes CD19 positivos. Os doentes com estado CD19 negativo por imuno-histoquímica poderão ainda assim expressar CD19 e demonstraram beneficiar do tratamento com Yescarta. Os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com Yescarta devem ser considerados em doentes CD19 negativos.

Seguimento a longo prazo

Está previsto que os doentes se inscrevam num registo com vista a compreender melhor a eficácia e a segurança a longo prazo de Yescarta.

Excipientes (sódio)

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Yescarta.

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

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

Vacinas vivas

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

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

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

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

Gravidez

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

Desconhece-se se Yescarta 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 Yescarta em mulheres grávidas nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres grávidas têm de ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Yescarta tem de ser discutida com o médico assistente.

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

Amamentação

Desconhece-se se Yescarta é excretado no leite humano ou transferido para a criança amamentada. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente amamentado. As mulheres a amamentar têm de ser informadas do risco potencial para a criança amamentada. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Yescarta tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Yescarta tem uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança descritos nesta secção são de um total de 397 doentes adultos tratados com Yescarta em três estudos clínicos principais multicêntricos (ZUMA-1, ZUMA-5 e ZUMA-7) e na experiência pós-comercialização. As reações adversas correspondem a acontecimentos adversos provenientes de estudos clínicos principais e da experiência pós-comercialização avaliados clinicamente como razoavelmente atribuídos ao axicabtagene ciloleucel.

LDGCB, LGCBPM e LDGCB resultante de linfoma folicular recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica

Os dados de segurança provenientes do ZUMA-1 refletem a exposição a Yescarta num estudo de fase 1/2 no qual 108 doentes receberam células T-CAR positivas com base numa dose recomendada

baseada no peso. Os dados descritos são da análise de seguimento aos 54 meses, na qual a mediana da duração atual do seguimento foi de 23,5 meses (intervalo: 0,3 a 68,2 meses).

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram a SLC (93%), encefalopatia (60%) e infecções (40%).

Ocorreram reações adversas graves em 51% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: encefalopatia (22%), infecções por agentes patogénicos não especificados (15%), infecção bacteriana (6%), infecção viral (6%), neutropenia febril (5%) e febre (5%).

As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: encefalopatia (31%), infecções por agentes patogénicos não especificados (19%), SLC (11%), infecção bacteriana (9%), delírio (6%), hipertensão (6%), hipotensão (6%), transaminases aumentadas (6%) e infecção viral (6%). As reações adversas hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: linfopenia (99%), leucopenia (96%), neutropenia (94%), anemia (65%) e trombocitopenia (56%).

LDGCB e LCBAg que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma

Os dados de segurança provenientes do ZUMA-7 refletem a exposição a Yescarta num estudo de fase 3 no qual 170 doentes receberam células T-CAR positivas com base numa dose recomendada baseada no peso. Os dados descritos são de uma análise na qual a mediana da duração atual do seguimento foi de 23,2 meses (intervalo: 1,5 a 41,3 meses).

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram SLC (92%), encefalopatia (49%) e infecções (45%).

Ocorreram reações adversas graves em 54% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: SLC (17%), encefalopatia (16%), infecções por agentes patogénicos não especificados (8%), febre (6%) e infecção viral (5%).

As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: encefalopatia (19%), infecções por agentes patogénicos não especificados (8%), SLC (6%) e infecção bacteriana (5%). As reações adversas hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: linfopenia (99%), leucopenia (95%), neutropenia (94%), anemia (41%) e trombocitopenia (26%).

Linfoma folicular após três ou mais linhas de terapêutica sistémica

Os dados de segurança provenientes do ZUMA-5 refletem a exposição a Yescarta num estudo de fase 2 no qual 119 doentes com LF refratário/recidivante receberam células T-CAR positivas com base numa dose recomendada baseada no peso. Os dados descritos são da análise de seguimento aos 24 meses, na qual a mediana da duração atual do seguimento foi de 25,9 meses (intervalo: 0,3 a 44,3 meses).

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram a SLC (77%), infecções (59%) e encefalopatia (47%).

Ocorreram reações adversas graves em 45% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: encefalopatia (16%), infecções por agentes patogénicos não especificados (12%), SLC (12%) e infecção bacteriana (5%).

As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: encefalopatia (14%), infecções por agentes patogénicos não especificados (11%), SLC (6%) e infecção bacteriana (5%). As reações adversas hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: linfopenia (99%), leucopenia (94%), neutropenia (92%), trombocitopenia (34%) e anemia (33%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas em doentes expostos a Yescarta no estudo ZUMA-1 (n = 108), estudo ZUMA-5 (n = 119) e estudo ZUMA-7 (n = 170) e de notificações pós-comercialização. Estas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Reações adversas medicamentosas identificadas com Yescarta

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações		
	Muito frequentes	Infeções por agentes patogénicos não especificados Infeção viral Infeção bacteriana
	Frequentes	Infeção fúngica
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		
	Raros	Neoplasia maligna secundária com origem em células T
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Neutropenia febril [#] Neutropenia [#] Linfopenia [#] Leucopenia [#] Anemia [#] Trombocitopenia [#]
	Frequentes	Coagulopatia ^a
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas Imunoglobulinas diminuídas ^b
	Frequentes	Hipersensibilidade
	Pouco frequentes	Linfo-histiocitose hemofagocítica [*]
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Muito frequentes	Hiponatremia [#] Hipofosfatemia [#] Hiperuricemia ^{##} Hiperglicemia [#] Apetite diminuído ^c
	Frequentes	Hipocaliemia [#] Hipocalcemia [#] Hipoalbuminemia [#] Desidratação ^d Peso diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Muito frequentes	Delírio ^e Insónia
	Frequentes	Ansiedade Perturbação afetiva ^f
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Encefalopatia ^g Tremor ^h Cefaleias ⁱ Tonturas ^j
	Frequentes	Ataxia ^k Convulsões, incluindo estado de mal epilético Hemiparesia Paralisia facial ^l Neuropatia periférica ^m Mioclonia

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
	Pouco frequentes	Tetraplegia Edema da medula espinal Mielite Discalculia
Afeções oculares		
	Frequentes	Insuficiência visual ^l
Cardiopatias		
	Muito frequentes	Taquicardia ^o Arritmia ^p
	Frequentes	Paragem cardíaca Insuficiência cardíaca ^q
Vasculopatias		
	Muito frequentes	Hipotensão ^r Hipertensão
	Frequentes	Trombose ^s
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Tosse ^t
	Frequentes	Insuficiência respiratória ^u Hipoxia ^v Derrame pleural Edema pulmonar Dispneia ^w Inflamação nasal ^x
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Vômitos Diarreia ^y Obstipação Dor abdominal ^z Náuseas
	Frequentes	Disfagia ^{***} Boca seca ^{aa}
Afeções hepatobiliares		
	Muito frequentes	Transaminases aumentadas ^{bb}
	Frequentes	Hiperbilirrubinemia ^{cc}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito frequentes	Erupção cutânea ^{dd}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Disfunção motora ^{cc} Dor musculoesquelética ^{ff}
	Pouco frequentes	Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias		
	Frequentes	Compromisso renal ^{gg}
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Febre ^{hh} Edema ⁱⁱ Fadiga ^{jj} Arrepios
	Frequentes	Reação relacionada com a perfusão Dor
	Pouco frequentes	Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos

* Foi notificada linfo-histiocitose hemofagocítica no contexto de SLC

** Foi identificada hiperuricemia a partir de uma análise agrupada de 227 doentes adultos tratados com Yescarta nos estudos ZUMA-1 e ZUMA-5

*** Foi notificada disfagia no contexto de toxicidade neurológica e encefalopatia

Frequência baseada em parâmetro laboratorial de Grau 3 ou mais alto

- Coagulopatia inclui coagulopatia, fibrinogenemia diminuída, fibrinogenemia aumentada, coagulação intravascular disseminada, hipofibrinogenemia, relação normalizada internacional aumentada, nível de protrombina diminuído, tempo de protrombina prolongado
- Imunoglobulinas diminuídas inclui imunoglobulina G no sangue diminuída, hipogamaglobulinemia
- Apetite diminuído inclui apetite diminuído, hipofagia

- d. Desidratação inclui desidratação, hipovolemia
- e. Delírio inclui delírio, agitação, ideias delirantes, desorientação, alucinação, inquietação
- f. Perturbação afetiva inclui comportamento impulsivo, humor modificado, depressão, ataque de pânico
- g. Encefalopatia inclui encefalopatia, agrafia, estado de consciência alterado, amnésia, afasia, afonia, apraxia, alteração cognitiva, estado confusional, depressão da consciência, atenção alterada, disartria, disgrafia, discinesia, dispraxia, hipersônia, síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), letargia, leucoencefalopatia, perda de consciência, defeito de memória, debilidade mental, mudanças do estado mental, encefalopatia metabólica, neurotoxicidade, fala lenta, sonolência, deficiência da fala, estupor, encefalopatia tóxica
- h. Tremor inclui tremor, titubação da cabeça
- i. Cefaleias inclui dor de cabeça, mal-estar da cabeça, cefaleias de tensão
- j. Tonturas inclui tonturas, tonturas posturais, pré-síncope, síncope, vertigens
- k. Ataxia inclui ataxia, perturbação do equilíbrio, perturbação da marcha
- l. Paralisia facial inclui paralisia facial, paresia facial
- m. Neuropatia periférica inclui neuropatia periférica, alodínia, radiculopatia cervical, hiperestesia, hipostesia, radiculopatia lombar, parestesia, neuropatia sensitiva periférica, paralisia do nervo peroneal
- n. Insuficiência visual inclui insuficiência visual, hemianopsia, visão turva, acuidade visual diminuída
- o. Taquicardia inclui taquicardia, síndrome de taquicardia ortostática postural, taquicardia sinusal
- p. Arritmia inclui arritmia, fibrilhação auricular, *flutter* auricular, bloqueio auriculoventricular, bradicardia, bloqueio de ramo direito, intervalo QT prolongado do ECG, extrassístoles, frequência cardíaca aumentada, frequência cardíaca irregular, bradicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, arritmia ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular
- q. Insuficiência cardíaca inclui insuficiência cardíaca, insuficiência aguda do ventrículo esquerdo, fração de ejeção diminuída, stress cardiomiopático
- r. Hipotensão inclui hipotensão, síndrome de transudação capilar, hipotensão diastólica, hipoperfusão, hipotensão ortostática
- s. Trombose inclui trombose, trombose da veia axilar, trombose da veia braquiocefálica, trombose de veia profunda, oclusão do dispositivo, embolia, trombose da veia jugular, embolia periférica, isquemia periférica, embolia pulmonar, trombose da veia esplênica, trombose no dispositivo
- t. Tosse inclui tosse, tosse produtiva, síndrome da tosse das vias respiratórias superiores
- u. Insuficiência respiratória inclui insuficiência respiratória, insuficiência respiratória aguda
- v. Hipoxia inclui hipoxia, saturação de oxigénio diminuída
- w. Dispneia inclui dispneia, dispneia de esforço
- x. Inflamação nasal inclui rinite alérgica, rinorreia
- y. Diarreia inclui diarreia, colite, enterite
- z. Dor abdominal inclui dor abdominal, mal-estar abdominal, dor no baixo-ventre, dor no abdómen superior, hipersensibilidade dolorosa do abdómen, dispepsia, mal-estar epigástrico
- aa. Boca seca inclui boca seca, lábios secos
- bb. Transaminases aumentadas inclui transaminases aumentadas, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada, hipertransaminasemia
- cc. Hiperbilirrubinemia inclui hiperbilirrubinemia, bilirrubinemia aumentada
- dd. Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea no local de aplicação, dermatite, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, eritema, prurido, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, urticária
- ee. Disfunção motora inclui disfunção motora, contrações musculares involuntárias, rigidez muscular, espasmos musculares, espasticidade muscular, luxação muscular, tensão muscular, contração do músculo, fraqueza muscular
- ff. Dor musculoesquelética inclui dor musculoesquelética, artralgia, artrite, dorsalgia, dor óssea, dor do flanco, dor na virilha, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor cervical, osteoartrite, dor na extremidade
- gg. Compromisso renal inclui lesão renal aguda, creatininemia aumentada, insuficiência renal
- hh. Febre inclui hipertermia, pirexia
- ii. Edema inclui edema, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema genital, edema periférico, tumefação periférica, tumefação
- jj. Fadiga inclui fadiga, astenia, atividade diminuída, mal-estar geral

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Nos estudos ZUMA-1 e ZUMA-7, observou-se a SLC em 92% dos doentes. Oito por cento (8%) dos doentes apresentaram SLC de Grau 3 ou superior (grave, potencialmente fatal e fatal). O tempo mediano até ao início foi de 3 dias (intervalo: entre 1 a 12 dias) e a duração mediana foi de 7 dias (intervalo: entre 2 a 58 dias). Noventa e nove por cento (99%) dos doentes recuperaram da SLC. Não foi notificada SLC em doentes tratados com terapêutica padrão (TP) no estudo ZUMA-7.

No estudo ZUMA-5, observou-se a SLC em 77% dos doentes. Seis por cento (6%) dos doentes apresentaram SLC de Grau 3 ou superior (grave, potencialmente fatal e fatal). O tempo mediano até ao início foi de 4 dias (intervalo: entre 1 a 11 dias) e a duração mediana foi de 6 dias (intervalo: entre 1 a 27 dias). Noventa e nove por cento (99%) dos doentes recuperaram da SLC.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) que podem estar associadas a SLC incluíram: pirexia (89%), hipotensão (50%), taquicardia (47%), arrepios (30%) e hipoxia (24%). As reações adversas graves que podem estar associadas a SLC incluíram: pirexia (12%), hipotensão (5%), hipoxia (3%), arritmia (3%), insuficiência cardíaca (2%), fadiga (2%), cefaleia (2%), taquicardia (2%), paragem cardíaca (1%), dispneia (1%) e taquipneia (1%). Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Reações adversas neurológicas

Nos estudos ZUMA-1 e ZUMA-7, observou-se a ocorrência de reações adversas neurológicas em 63% dos doentes. Vinte e cinco por cento (25%) dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 3 ou superior (graves ou potencialmente fatais). Observou-se a ocorrência de toxicidades neurológicas nos primeiros 7 dias após a perfusão em 75% dos doentes. O tempo mediano até ao início foi de 6 dias (intervalo: entre 1 a 133 dias). A duração mediana foi de 10 dias, com a resolução a ocorrer dentro de 3 semanas para 66% dos doentes após a perfusão.

No estudo ZUMA-5, observou-se a ocorrência de reações adversas neurológicas em 57% dos doentes. Dezasseis por cento (16%) dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 3 ou superior (graves ou potencialmente fatais). Observou-se a ocorrência de toxicidades neurológicas nos primeiros 7 dias após a perfusão em 65% dos doentes. O tempo mediano até ao início foi de 7 dias (intervalo: entre 1 a 177 dias). A duração mediana foi de 14 dias, com a resolução a ocorrer dentro de 3 semanas para 60% dos doentes após a perfusão.

As reações adversas neurológicas mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram: encefalopatia (51%), tremor (28%) e delírio (14%). As reações adversas neurológicas graves notificadas em doentes incluíram encefalopatia (18%), tremor (2%), delírio (2%), hemiparesia (1%) e convulsão (1%). No estudo ZUMA-7, foram notificados encefalopatia e tremor em 49% e 25% dos doentes tratados com Yescarta comparativamente a 8% e 1% dos doentes tratados com TP, respetivamente.

Foram notificadas outras reações adversas neurológicas menos frequentemente em ensaios clínicos, incluindo disfagia (3%), mielite (0,2%) e tetraplegia (0,1%).

Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Neutropenia febril e infeções

Foi observada neutropenia febril em 10% dos doentes após perfusão com Yescarta. Observou-se a ocorrência de infeções em 48% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior (graves, potencialmente fatais ou fatais) em 19% dos doentes. Observou-se a ocorrência de infeções por agentes patogénicos não especificados, bacterianos e virais de Grau 3 ou superior em 12%, 6% e 5% dos doentes, respetivamente. As vias respiratórias foram o local de infeção por agentes patogénicos não especificados mais frequente. No estudo ZUMA-7, foram notificadas neutropenia febril e infeção viral em 2% e 16% dos doentes tratados com Yescarta comparativamente a 27% e 5% dos doentes tratados com TP, respetivamente. Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Citopenias prolongadas

Observou-se a ocorrência de neutropenia (incluindo neutropenia febril), anemia e trombocitopenia de Grau 3 ou superior em 68%, 31% e 23% dos doentes, respetivamente. Ocorreu neutropenia, trombocitopenia e anemia de Grau 3 ou superior prolongada (ainda presente no dia 30 ou com início no dia 30 ou posteriormente), em 26%, 12% e 6% dos doentes, respetivamente. No estudo ZUMA-1, no momento da análise de seguimento aos 24 meses, ocorreu neutropenia, trombocitopenia e anemia de Grau 3 ou superior, presente após o dia 93, em 11%, 7% e 3% dos doentes, respetivamente. No estudo ZUMA-7, foram notificadas neutropenia e trombocitopenia de Grau 3 ou superior em 94% e 26% dos doentes tratados com Yescarta comparativamente a 51% e 63% dos doentes tratados com TP, respetivamente. Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Hipogamaglobulinemia

Foi notificada hipogamaglobulinemia em 15% dos doentes tratados com Yescarta. Cumulativamente, 36 (33%) dos 108 doentes no estudo ZUMA-1 tinham recebido terapêutica com imunoglobulina

intravenosa no momento da análise aos 54 meses, 28 (16%) dos 170 doentes no estudo ZUMA-7 tinham recebido terapêutica com imunoglobulina intravenosa no momento da análise aos 23,2 meses e 33 (28%) dos 119 indivíduos no estudo ZUMA-5 tinham recebido terapêutica com imunoglobulina intravenosa no momento da análise de seguimento aos 24 meses. No estudo ZUMA-7, foi notificada imunoglobulina diminuída em 11% dos doentes tratados com Yescarta comparativamente a 1% dos doentes tratados com TP, respetivamente. Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de Yescarta foi avaliada utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a deteção de anticorpos de ligação contra FMC63, o anticorpo que origina o CAR anti-CD19. Onze de 278 doentes (4%) apresentaram resultados positivos para anticorpos anti-FMC63 antes de serem tratados com Yescarta nos estudos ZUMA-1 e ZUMA-7, e 1 doente (1%) no estudo ZUMA-7 que tinha um resultado de teste negativo antes do tratamento teve um resultado de teste positivo depois do tratamento no ensaio de rastreio por ELISA. Os resultados de um ensaio de confirmação baseado em células, utilizando uma porção extracelular adequadamente dobrada e expressa do CAR (scFv, charneira e ligante) demonstraram que todos os doentes tratados com Yescarta que tinham um resultado positivo no ensaio de rastreio por ELISA apresentavam resultados negativos para anticorpos em todos os pontos temporais testados. Não há evidências de que a cinética da expansão inicial e persistência de Yescarta, ou a segurança ou efetividade de Yescarta, tenham apresentado alterações nestes doentes. No estudo ZUMA-5, 13 de 116 doentes (11%) apresentaram resultados positivos para anticorpos no ensaio de rastreio por ELISA antes de serem tratados com Yescarta, e 2 indivíduos que tinham resultados negativos antes do tratamento tiveram resultados ao teste positivos depois do tratamento. Os resultados de um ensaio de confirmação baseado em células demonstraram que todos os doentes tratados com Yescarta que tinham um resultado positivo com ELISA apresentavam resultados negativos para anticorpos antes, durante e depois do tratamento.

População especial

A experiência com Yescarta em doentes com idade ≥ 75 anos é limitada. De um modo geral, a segurança e a eficácia foram semelhantes entre os doentes com idade ≥ 65 anos e os doentes com idade < 65 anos tratados com Yescarta. Os resultados foram consistentes entre doentes com um *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 e 1 e por sexo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados provenientes de estudos clínicos sobre sobredosagem de Yescarta.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, terapêutica genética e celular antineoplásica; código ATC: L01XL03

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

Após a perfusão de Yescarta, foram avaliadas as respostas farmacodinâmicas através da medição da elevação transitória dos níveis de citocinas, quimiocinas e outras moléculas no sangue durante um período de 4 semanas. Foram analisados os níveis de citocinas e quimiocinas, tais como a IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ e IL2R α . A elevação máxima foi observada nos primeiros 14 dias após a perfusão e, geralmente, os níveis regressaram aos valores basais no prazo de 28 dias.

As análises realizadas para identificar as associações entre os níveis de citocinas e a incidência de SLC ou acontecimentos neurológicos demonstraram que níveis pós-perfusão mais elevados (valor máximo e AUC a 1 mês) de vários analitos imunomoduladores e pró-inflamatórios estiveram associados com a ocorrência de reações adversas neurológicas de Grau 3 ou superior e de SLC de Grau 3 ou superior nos estudos ZUMA-1, ZUMA-5 e ZUMA-7.

Devido aos efeitos *on-target*, *off-tumour* de Yescarta, é previsível um período de aplasia de células B após o tratamento.

Entre 73 doentes no estudo ZUMA-1 com amostras avaliáveis no início do estudo, 40 % tinham células B detetáveis; a aplasia de células B observada na maioria dos doentes no início do estudo foi atribuída a terapêuticas anteriores. Após o tratamento com Yescarta, a proporção de doentes com células B detetáveis diminuiu: 20% tinham células B detetáveis no mês 3 e 22% tinham células B detetáveis no mês 6. O início da recuperação das células B foi verificado pela primeira vez no mês 9, altura em que 56% dos doentes tinham células B detetáveis. Esta tendência de recuperação das células B perdurou, pois 64% dos doentes tinham células B detetáveis no mês 18 e 77% dos doentes tinham células B detetáveis no mês 24. Entre 141 doentes no estudo ZUMA-7 com amostras avaliáveis no início do estudo, 57% tinham células B detetáveis. Após o tratamento com Yescarta, a proporção de doentes com células B detetáveis diminuiu: 38% tinham células B detetáveis no mês 3 e 41% tinham células B detetáveis no mês 6. O início da recuperação das células B foi aparente no mês 9, altura em que 58% tinham células B detetáveis. Esta tendência de recuperação das células B perdurou, pois 64% dos doentes tinham células B detetáveis no mês 18 e 84% dos doentes tinham células B detetáveis no mês 24. Entre os 113 doentes com LF e amostras avaliáveis no início do estudo ZUMA-5, 75% dos doentes tinham células B detetáveis. Após o tratamento com Yescarta, a proporção de doentes com células B detetáveis diminuiu: 40% dos doentes tinham células B detetáveis no mês 3. A recuperação das células B foi observada ao longo do tempo, com 61% dos doentes a apresentar células B detetáveis no mês 24. Não era necessário seguir os doentes após a progressão; por conseguinte, a maioria dos doentes com amostras avaliáveis eram doentes com resposta.

Eficácia e segurança clínicas

LDGCB, LGCBP e LDGCB resultante de linfoma folicular recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistêmica (ZUMA-1)

Num estudo de fase 1/2 aberto, multicêntrico e de braço único, um total de 108 doentes com linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B agressivo r/r foi tratado com Yescarta. A eficácia baseou-se em 101 doentes em fase 2, incluindo LDGCB (N = 77), LGCBP (N = 8) ou LDGCB resultante de linfoma folicular (N = 16), confirmados histologicamente de acordo com a classificação de 2008 da OMS. O LDGCB no ZUMA-1 incluiu doentes LDGCB não especificado (NE), outros subtipos de LDGCB e LCBAG com base na classificação de 2016 da OMS. Foram avaliados 47 doentes quanto à presença de MYC, BCL-2 e BCL-6. Destes, 30 doentes tinham LDGCB com dupla expressão (expressão excessiva de MYC e da proteína BCL-2); 5 doentes tinham LCBAG com rearranjo do gene MYC, BCL-2 ou BCL-6 (*double-hit* e *triple-hit*) e 2 doentes tinham LCBAG não especificado. Sessenta e seis doentes foram avaliados quanto à classificação de células de origem (tipo células B de centro germinativo [GCB] ou células B ativadas [ABC]). Destes, 49 doentes tinham o tipo GCB e 17 doentes tinham o tipo ABC.

Os doentes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade com doença refratária definida como doença progressiva (DP) ou doença estável (DE) como melhor resposta à última linha terapêutica, ou progressão da doença até 12 meses após transplante autólogo de células estaminais (TACE). Os doentes que eram refratários a quimioterapia ou que recidivaram após duas ou mais linhas de terapêutica sistêmica eram, geralmente, inelegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas. Os doentes tinham de ter recebido, pelo menos, terapêutica prévia com anticorpo anti-CD20 e um regime contendo antraciclina. Os doentes com linfoma do SNC, antecedentes de transplante de células estaminais (TCE) alogénico ou terapêutica prévia com CAR anti-CD19 ou outras células T geneticamente modificadas foram excluídos. Os doentes com antecedentes de doenças do SNC (tais como convulsões ou isquemia cerebrovascular), fração de ejeção cardíaca inferior a 50% ou saturação de oxigénio inferior a 92%, ou doença autoimune que necessitasse de imunossupressão sistêmica eram inelegíveis. A duração mediana do seguimento foi de 63,1 meses (ainda a decorrer). A Tabela 4 apresenta um resumo das características demográficas dos doentes.

Tabela 4: Resumo da demografia no estudo de fase 2 ZUMA-1 (análise de 12 meses)

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (ITT) Coorte 1 + 2 (N = 111)	Todos tratados (ITTm) Coorte 1 + 2 (N = 101)
<i>Idade (anos)</i>		
Mediana (mín, máx)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Sexo masculino	69%	67%
<i>Raça</i>		
Caucasiana	85%	86%
Asiática	4%	3%
Negra	4%	4%
<i>Estado ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Mediana do número de terapêuticas prévias (mín, máx)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Doentes com doença refratária a ≥ 2 linhas terapêuticas prévias	77%	76%
Doentes com recidiva no período de 1 ano após TACE	20%	21%
Doentes com Índice de Prognóstico Internacional 3/4	46%	46%
Doentes com estadió de doença III/IV	85%	85%

TACE, transplante autólogo de células estaminais; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; ITT, intenção de tratar; ITTm, intenção de tratar modificada.

Yescarta foi administrado como perfusão única na dose-alvo de 2×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg após regime de quimioterapia para linfodepleção composto por 500 mg/m² de ciclofosfamida por via

intravenosa e 30 mg/m² de fludarabina por via intravenosa no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à administração de Yescarta. Não foi permitida quimioterapia entre a leucaferese e a quimioterapia para linfodepleção. Todos os doentes foram hospitalizados para observação durante, no mínimo, 7 dias após a perfusão de Yescarta.

Dos 111 doentes submetidos a leucaferese, 101 receberam Yescarta. Nove doentes não foram tratados, principalmente devido a doença progressiva ou acontecimentos adversos graves após o recrutamento e antes da entrega das células. Um dos 111 doentes não recebeu o medicamento devido a falha no fabrico do medicamento. O tempo mediano desde a leucaferese até à entrega do medicamento foi de 17 dias (intervalo: 14 a 51 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão foi de 24 dias (intervalo: 16 a 73 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células T-CAR anti-CD19/kg. A população ITT foi definida como todos os doentes submetidos a leucaferese; a população ITTm foi definida como todos os doentes que receberam Yescarta.

O critério de avaliação primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO). Os critérios de avaliação secundários incluíram a duração da resposta (DR), a sobrevivência global (SG) e a gravidade dos acontecimentos adversos. A TRO foi pré-especificada para ser testada nos primeiros 92 doentes tratados e foi significativamente superior à taxa pré-especificada de 20% ($p < 0,0001$).

Na análise primária, com base na população ITTm (seguimento mínimo de 6 meses), a TRO foi de 72 % e a taxa de resposta completa (RC) foi de 51%, conforme determinado por uma comissão de revisão independente. Na análise de seguimento aos 12 meses (Tabela 5), a TRO foi de 72% e a taxa de RC foi de 51%. O tempo mediano até à resposta foi de 1,0 meses (intervalo: 0,8 a 6,3 meses). A DR foi superior em doentes que alcançaram RC, em comparação com os doentes com resposta parcial (RP) como melhor resposta. Dos 52 doentes que alcançaram RC, 7 tinham DE e 9 tinham RP na avaliação tumoral inicial que se converteu em RC até aos 6,5 meses. Os resultados de TRO nos LGCBPM e LDGCB resultante de linfoma folicular foram ambos de 88%. As taxas de RC foram de 75% e 56%, respetivamente. Dos 111 doentes na população ITT, a TRO foi de 66% e a RC de 47%. Os restantes resultados foram consistentes com os da população ITTm.

Na análise de seguimento aos 24 meses, com base na população ITTm (resultados de uma comissão de revisão independente), a TRO e a taxa de RC foram de 74% e 54%, respetivamente. O tempo mediano até à resposta foi de 1,0 mês (intervalo: 0,8 a 12,2 meses). A DR foi superior em doentes que alcançaram RC, comparativamente com os doentes com RP como melhor resposta (Tabela 5). Dos 55 doentes que alcançaram RC, 7 tinham DE e 10 tinham RP na avaliação tumoral inicial que se converteu em RC até aos 12 meses após a perfusão de Yescarta. A duração de resposta mediana e a SG mediana não tinham sido alcançadas (Tabela 5). Numa análise aos 36 meses (mediana de seguimento do estudo de 39,1 meses), a SG mediana foi de 25,8 meses, com 47 doentes (47%*) ainda vivos. Numa análise aos 48 meses (mediana de seguimento do estudo de 51,1 meses), a SG mediana foi de 25,8 meses, com 43 doentes (44%*) ainda vivos. Numa análise aos 60 meses (mediana de seguimento do estudo de 63,1 meses), a sobrevivência global mediana foi de 25,8 meses, com 42 doentes (43%*) ainda vivos.

* As estimativas de Kaplan-Meier das taxas de SG aos 3 anos, aos 4 anos e aos 5 anos foram de 47%, 44% e 43%, respetivamente.

Na fase 1 do estudo ZUMA-1, foram tratados 7 doentes. Cinco doentes responderam, incluindo 4 com RC. Na análise de seguimento aos 12 meses, 3 doentes permaneceram com RC aos 24 meses após a perfusão de Yescarta. Na análise de seguimento aos 24 meses, estes 3 doentes permaneceram com RC entre 30 a 35 meses após a perfusão de Yescarta.

Tabela 5: Resumo dos resultados de eficácia da fase 2 do ZUMA-1

Categoria	Todos submetidos a leuquerese (ITT) Coorte 1+2 (N = 111)		Todos tratados (ITTm) Coorte 1+2 (N = 101)	
	Análise aos 12 meses	Análise aos 24 meses	Análise aos 12 meses	Análise aos 24 meses
TRO (%) [IC de 95 %]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
RC (%)	47	50	51	54
DR ^a , mediana (intervalo) em meses	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
DR ^a , RC, mediana (intervalo) em meses	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
SG, mediana (meses) [IC de 95 %]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
SG a 6 meses (%) [IC de 95 %]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
SG a 9 meses (%) [IC de 95 %]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
SG a 12 meses (%) [IC de 95 %]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
SG a 24 meses (%) [IC de 95 %]	Não aplicável	47,7 (38,2, 56,7)	Não aplicável	50,5 (40,4, 59,7)

IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; DR, duração da resposta; ITT, intenção de tratar; ITTm, intenção de tratar modificada; NE, não estimável (não alcançado); TRO, taxa de resposta objetiva; SG, sobrevivência global.

a. A duração da resposta foi censurada aquando do TCE para os doentes que receberam TCE enquanto em resposta

Nota: A análise aos 12 meses tinha um seguimento mediano de 15,1 meses. A análise aos 24 meses tinha um seguimento mediano de 27,1 meses. A sobrevivência global refere-se ao tempo desde a data da leuquerese (ITT) ou da perfusão de Yescarta (mITT) até à morte devido a qualquer causa.

SCHOLAR-1

Realizou-se uma análise agrupada, ao nível do doente, retrospectiva, dos resultados no LNH agressivo refratário (N = 636) (Crump *et al.*, 2017) para facultar a confirmação da taxa de resposta de controlo pré-especificada de 20% e o contexto histórico para a interpretação dos resultados do estudo ZUMA-1. A análise incluiu doentes que não responderam (com DE ou DP) à última linha terapêutica, ou com recidiva no período de 12 meses após TACE. Foram avaliadas a resposta e a sobrevivência após o tratamento com as terapêuticas disponíveis na prática clínica. A TRO foi de 26% [IC de 95% (21; 31)] e a taxa de RC foi de 7% [IC de 95% (3; 15)], com uma SG mediana de 6,3 meses.

LDGCB e LCBAG que apresenta recidiva no período de 12 meses após a conclusão de quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma (ZUMA-7)

A eficácia e a segurança de Yescarta em doentes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) r/r foram demonstradas num estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico (ZUMA-7). Os doentes incluídos foram predominantemente diagnosticados com os subtipos de doença LDGCB e LCBAG de acordo com a classificação de 2016 da OMS e todos os doentes tinham recebido, em primeira linha, quimioterapia à base de antraciclina e rituximab. No total, 359 doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1 para receber uma única perfusão de Yescarta ou para receber TP (definida como 2 a 3 ciclos de quimioimunoterapia padrão [R-ICE, R-DHAP ou R-DHAX, R-ESHAP, ou R-GDP] seguido de terapêutica de alta dose [TAD] e TACE nos doentes com resposta da doença). A aleatorização foi estratificada por resposta à terapêutica de primeira linha (refratariedade primária, vs. recidiva ≤ 6 meses desde a terapêutica de primeira linha vs. recidiva > 6 e ≤ 12 meses desde a terapêutica de primeira linha) e por Índice de Prognóstico Internacional (IPI) ajustado à idade para a segunda linha (0 a 1 vs. 2 a 3) determinado no momento do rastreio. O estudo excluiu transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) prévio, células malignas detetáveis no líquido cefalorraquidiano ou metástases cerebrais, índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2 ou superior e qualquer história de linfoma do sistema nervoso central. Os doentes com infeções ativas ou graves foram excluídos; no entanto, foram permitidos os doentes com infeção do trato urinário simples e faringite bacteriana não complicada, case estivessem a responder ao tratamento ativo.

Após quimioterapia para linfodepleção, Yescarta foi administrado como perfusão intravenosa única na dose-alvo de 2×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg (dose máxima: 2×10^8 células). O regime de depleção linfocitária era composto por ciclofosfamida 500 mg/m² por via intravenosa e fludarabina 30 mg/m² por via intravenosa, ambas administradas no 5.º, 4.º e 3.º dia antes de Yescarta. Podia ser

administrada terapêutica de ponte (*bridging therapy*) não modificadora da doença limitada a corticosteroides, entre a leucaferese e a quimioterapia para linfodepleção, para doentes com elevada carga de doença no rastreio.

Na população global do estudo, a idade mediana era de 59 anos (intervalo: 21 a 81 anos); 66% eram do sexo masculino e 83% eram caucasianos. Setenta e quatro por cento dos doentes tinham LGCB refratário primário e 26% dos doentes apresentaram recidiva no período de 12 meses após a terapêutica de primeira linha. Os doentes tinham uma pontuação de IPI ajustada à idade para a segunda linha de 0-1 (55%) ou 2-3 (45%) e um índice de desempenho do ECOG de 0 (54%) ou 1 (46%).

Os doentes nos braços de Yescarta e TP foram categorizados como LDGCB NE/sem classificação adicional possível (126 doentes e 120 doentes, respetivamente); LDGCB resultante de linfoma folicular (19 doentes e 27 doentes, respetivamente); LCBAG com rearranjos de *MYC*, *BCL2* e/ou *BCL6* (*double-hit* e *triple-hit*) (31 doentes e 25 doentes, respetivamente) ou LCBAG NE (1 doente no braço de TP); os restantes indivíduos foram categorizados sob não confirmado, em falta ou outro.

Dos 180 doentes aleatorizados para receber Yescarta, 178 foram submetidos a leucaferese e 170 foram tratados com Yescarta. Dos doentes tratados, 60 (33%) receberam terapêutica de ponte com corticosteroides. Não houve falhas no fabrico do medicamento. Oito doentes (4%) não foram tratados após a leucaferese, primariamente devido a doença progressiva, acontecimentos adversos graves ou morte. O tempo mediano desde a leucaferese até à libertação do medicamento foi de 13 dias (intervalo: 10 a 24 dias), e desde a leucaferese até à perfusão de Yescarta foi de 26 dias (intervalo: 16 a 52 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células T-CAR anti-CD19/kg. Todos os 170 doentes que receberam Yescarta foram monitorizados numa unidade clínica durante um mínimo de 7 dias. Dos 179 doentes aleatorizados para receber TP, 64 doentes (36%) receberam TAD-TACE.

O critério de avaliação primário foi a sobrevivência livre de eventos (SLE), determinada por análise central em ocultação. Os principais critérios de avaliação secundários foram a TRO e a SG. O resumo dos resultados de eficácia na população global é apresentado na Tabela 6 e as curvas de *Kaplan-Meier* para a SLE e a SG são apresentadas na Figura 1 e na Figura 2, respetivamente. A SLE aos 24 meses foi de 40,5% [IC de 95%: 33,2; 47,7] no braço de Yescarta e de 16,3% [IC de 95%: 11,1; 22,2] no braço de TP. No momento da análise primária da SLE, a sobrevivência livre de progressão (SLP) mediana por avaliação central no braço de Yescarta foi de 14,7 meses (IC de 95%: 5,4; NE) em comparação com 3,7 meses (IC de 95%: 2,9; 5,3) no braço de TP (RR: 0,490 [IC de 95%: 0,368; 0,652]). A duração mediana do estudo era de 24,9 meses no momento da análise primária da SLE e de 47,2 meses no momento da análise primária da SG. A análise primária da SG foi realizada no ponto temporal especificado pelo protocolo de 5 anos a partir da inclusão do primeiro indivíduo. Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na SG a favor de Yescarta (ver Tabela 6). As taxas estimadas de SG aos 48 meses foram de 54,6% no braço de Yescarta e de 46,0% no braço de TP. Cinquenta e sete por cento dos doentes receberam imunoterapia celular após ausência de resposta ou recidiva após aleatorização para a TP.

Foi geralmente observada eficácia consistente a favor de Yescarta em subgrupos selecionados que incluem a resposta à terapêutica de primeira linha, pontuação de IPI ajustada à idade para a segunda linha, índice de desempenho do ECOG, idade, estado do linfoma com dupla expressão e subtipo de doença LCBAG (ver Figura 3). Em doentes com LCBAG segundo laboratório central, Yescarta demonstrou uma melhoria na SLE em comparação com a TP (RR: 0,285 [IC de 95%: 0,137; 0,594]). A TRO foi de 81% (IC de 95%: 62,5%; 92,5%) e a taxa de RC foi de 68% (IC de 95%: 48,6%; 83,3%) em doentes tratados com Yescarta em comparação com 42% (IC de 95%: 23,4%; 63,1%) e 23% (IC de 95%: 9,0%; 43,6%), respetivamente, no braço de TP. A RR da SG para Yescarta *versus* TP foi de 0,735 [IC de 95%: 0,338; 1,600] para os doentes com LCBAG segundo laboratório central.

Tabela 6. Resumo dos resultados de eficácia do ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Terapêutica padrão N = 179
--	-----------------------------------	---

SLE^a		
Número de eventos (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, meses [IC de 95%] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Razão de risco estratificada [IC de 95%]	0,398 [0,308; 0,514]	
Valor de <i>p</i> , <i>log-rank</i> estratificado ^c	< 0,0001	
TRO (%) [IC de 95%]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Razão de probabilidades [IC de 95%]	5,31 [3,08; 8,90]	
Valor de <i>p</i> , teste CMH estratificado ^c	< 0,0001	
Taxa de resposta completa (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Taxa de resposta parcial (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
SG^d		
Número de eventos (%)	82 (46)	95 (53)
SG mediana, meses [IC de 95%] ^b	NA (28,6; NE)	31,1 (17,1; NE)
Razão de risco estratificada [IC de 95%]	0,726 (0,540; 0,977)	
Valor de <i>p</i> , <i>log-rank</i> estratificado ^{c,e}	0,0335	

IC, intervalo de confiança; CMH, *Cochran-Mantel-Haenszel*; SLE, sobrevivência livre de eventos; NE, não estimável; NA, não alcançado; TRO, taxa de resposta objetiva; SG, sobrevivência global.

a. Por avaliação central realizada no momento da análise primária da SLE

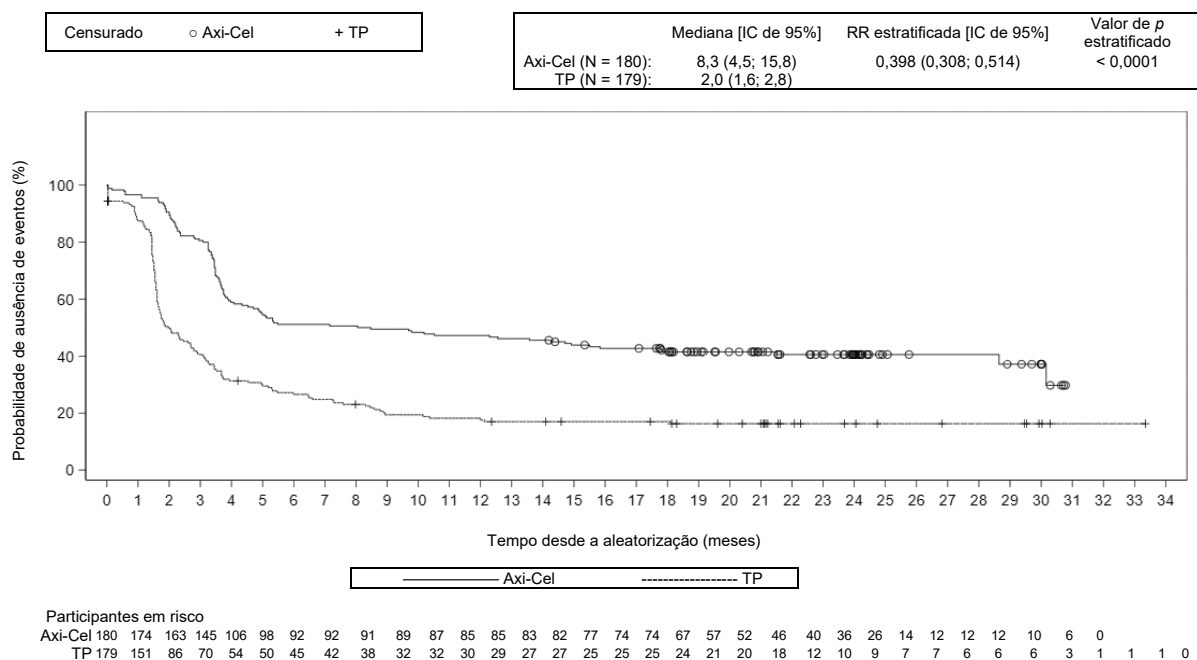
b. Método de *Kaplan-Meier*

c. Os valores de *p* são bilaterais. Teste *log-rank* estratificado ou CMH estratificado ajustado quanto à resposta para a terapêutica de primeira linha (refratariedade primária *versus* recidiva ≤ 6 meses desde a terapêutica de primeira linha *versus* > 6 e ≤ 12 meses desde a terapêutica de primeira linha) e Índice de Prognóstico Internacional ajustado à idade para a segunda linha (0 a 1 *versus* 2 a 3)

d. Segundo avaliação realizada no momento da análise primária da SG (cinco anos a partir da inclusão do primeiro indivíduo)

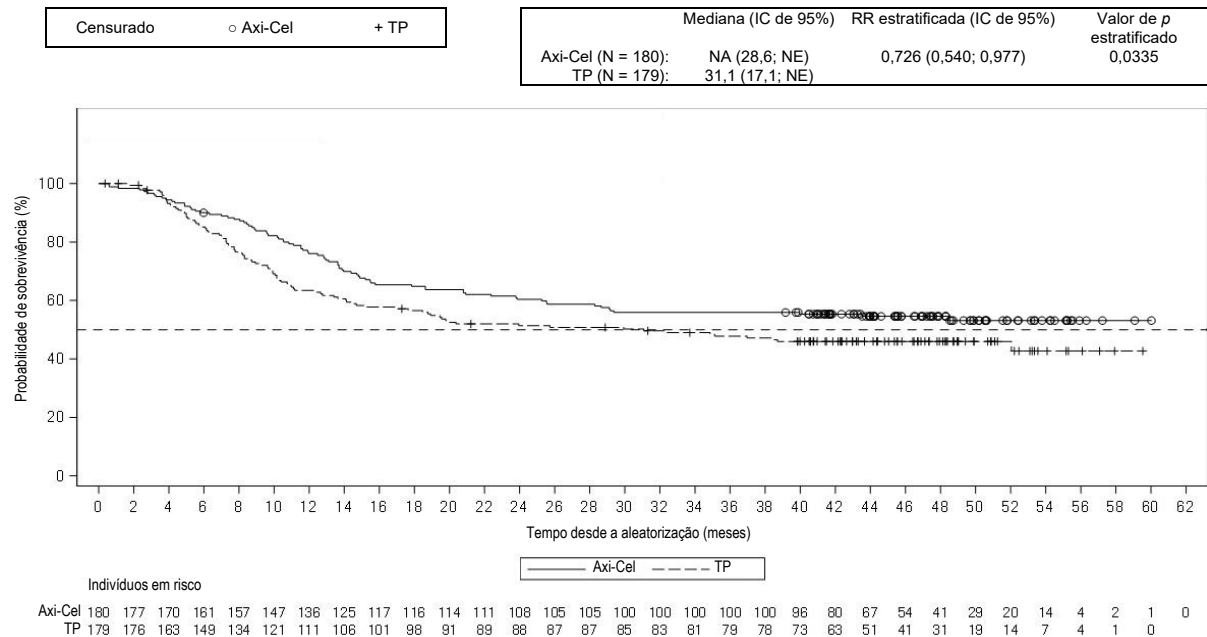
e. O valor de *p* é comparado com 0,0482, o limite de eficácia bilateral (nível de significância) para a análise primária da SG

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da Sobrevivência Livre de Eventos do ZUMA-7



IC, intervalo de confiança; RR, razão de risco; TP, terapêutica padrão.

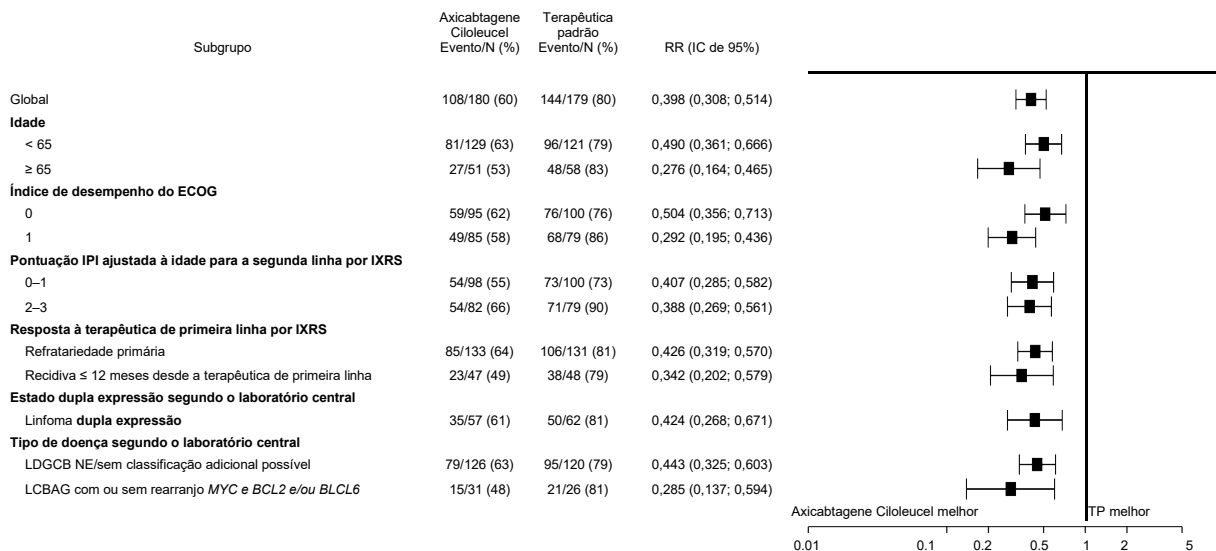
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da Sobrevivência Global do ZUMA-7



IC, intervalo de confiança; RR, razão de risco; NE, não estimável; TP, terapêutica padrão.

Nota: os indivíduos que não responderam à TP puderam receber tratamento subsequente para o linfoma, incluindo terapêutica com células T-CAR anti-CD19 fora dos requisitos do protocolo.

Figura 3. Forest Plot da Sobrevivência Livre de Eventos em subgrupos selecionados do ZUMA-7



IC, intervalo de confiança; RR, razão de risco; IXRS, sistema interativo de resposta por voz/web; TP, terapêutica padrão.

Nota: no momento da análise primária da SLE, o tipo de doença segundo o laboratório central foi confirmado em 303 de 359 doentes; os restantes doentes foram categorizados pelo laboratório central como não confirmado, em falta ou outro.

O benefício em termos de SG com Yescarta é consistente entre os subgrupos clinicamente relevantes.

LF recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistêmica (ZUMA-5)

A eficácia e a segurança de Yescarta em doentes adultos com LF foram avaliadas num estudo de fase 2, de braço único, aberto e multicêntrico, em doentes com LF r/r com base na classificação de 2016 da OMS.

Os doentes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade com doença refratária após 2 ou mais linhas de terapêutica prévias. A terapêutica anterior tinha de ter incluído um anticorpo monoclonal anti-CD20 em associação com um agente alquilante (a utilização de anticorpo anti-CD20 em monoterapia não contou como linha de terapêutica para a elegibilidade). Os doentes com DE (sem recidiva) há um período > 1 ano desde a conclusão da última terapêutica não foram considerados elegíveis. Os doentes com linfoma do SNC, antecedentes de TCE alogénico ou terapêutica prévia com CAR anti-CD19 ou outras células T geneticamente modificadas foram excluídos. Os doentes com antecedentes de doenças do SNC (tais como convulsões ou isquemia cerebrovascular), fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 50% ou saturação de oxigénio inferior a 92%, ou doença autoimune que necessitasse de imunossupressão sistémica eram inelegíveis. O estudo excluiu doentes com infeções ativas ou graves e doentes com LF de Grau 3b. A duração atual do seguimento foi de 25,9 meses (intervalo: entre 0,3 a 44,3 meses, ainda a decorrer). A Tabela 7 apresenta um resumo das características demográficas dos doentes.

No momento da análise primária, foram incluídos (nomeadamente, *submetidos a leucaferese*), no total, 122 doentes com LF, incluindo 75 doentes que tinham recebido 3 ou mais linhas de terapêutica prévia. No período compreendido entre a data de fecho de dados da análise primária e a data de fecho de dados da análise de seguimento aos 24 meses, mais nenhum doente com LF foi incluído ou tratado com Yescarta.

Tabela 7: Resumo da demografia dos doentes com LF do estudo ZUMA-5 (análise aos 24 meses)

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (N = 122)	Todos submetidos a leucaferese com ≥ 3 linhas de terapêutica (N = 75*)
<i>Idade (anos)</i>		
Mediana (mín, máx)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30%	31%
Sexo masculino	60%	63%
<i>Raça</i>		
Caucasiana	93%	93%
Asiática	2%	4%
Negra	2%	1%
<i>Estado ECOG</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Elevado volume tumoral definido pelos critérios do GELF	52%	57%
Mediana do número de terapêuticas prévias (mín, máx)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Doentes com doença refratária a ≥ 2 linhas terapêuticas prévias	30%	24%
Doentes com estágio de doença III/IV	86%	86%
Doentes com transplante autólogo de células estaminais prévio	25%	29%
Inibidor da P13K prévio	26%	40%
Tempo até à recidiva desde a primeira terapêutica de associação de quimioterapia e anti-CD20 < 24 meses	54%	51%

ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; GELF, *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*.

* Todos os doentes apresentavam diagnóstico confirmado localmente, incluindo 60 doentes com diagnóstico confirmado a nível central. Número de doentes submetidos a leucaferese (n = 75) e tratados (n = 73).

Yescarta foi administrado como perfusão única na dose-alvo de 2×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg após regime de quimioterapia para linfodepleção composto por 500 mg/m² de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m² de fludarabina por via intravenosa, ambas administradas no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Yescarta. Todos os doentes foram hospitalizados para observação durante, no mínimo, 7 dias após a perfusão de Yescarta. A administração e monitorização de Yescarta é consistente entre os estudos ZUMA-5 e ZUMA-1.

A análise primária foi realizada quando, pelo menos, 80 doentes com LF incluídos consecutivamente tinham um seguimento mínimo de 12 meses a partir da primeira avaliação da resposta. O critério de avaliação primário foi a TRO. Os critérios de avaliação secundários incluíram a taxa de RC, TRO e RC nos doentes que receberam 3 ou mais linhas de terapêutica prévia, DR, SG e SLP e a incidência de acontecimentos adversos. Três dos 122 doentes com LF incluídos no momento da análise primária não foram tratados, principalmente devido a inelegibilidade e RC prévia ou morte antes do tratamento. Foi realizada uma análise de seguimento aos 24 meses quando, pelo menos, 80 doentes com LF tinham um seguimento mínimo de 24 meses após a perfusão.

No momento da análise de seguimento aos 24 meses, mais nenhum doente foi submetido a leucaferese ou foi tratado com Yescarta. Não ocorreram falhas de fabrico. O tempo mediano desde a leucaferese até à libertação do medicamento foi de 12 dias (intervalo: 10 a 37 dias), o tempo mediano desde a leucaferese até à entrega do medicamento foi de 17 dias (intervalo: 13 a 72 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão de Yescarta foi de 27 dias (intervalo: 19 a 330 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células T-CAR anti-CD19/kg.

No momento do fecho de dados da análise primária, foram incluídos 122 doentes com LF. Entre os 75 doentes com LF incluídos que receberam 3 ou mais linhas de terapêutica prévia, a TRO foi de 91% e a taxa de RC foi de 77%.

A análise de seguimento aos 24 meses foi realizada nos 122 doentes com LF incluídos, e 119 destes doentes foram tratados com Yescarta. Entre os 122 doentes com LF incluídos, 75 receberam 3 ou mais linhas de terapêutica prévia, resultando numa TRO de 91% e numa taxa de RC de 77%. O tempo mediano até à resposta foi de 1 mês (intervalo: 0,8 a 3,1 meses), a DR mediana foi de 38,6 meses e a proporção de doentes com resposta que mantiveram a resposta foi de 62% ao mês 24. Vinte e nove dos 75 doentes com LF que receberam 3 ou mais linhas de terapêutica prévias alcançaram inicialmente uma RP, 19 dos quais mais tarde alcançaram RC. A análise de subgrupos incluiu a TRO em doentes que eram refratários (88%), pontuação FLIPI ≥ 3 (94%), elevada carga tumoral (91%), progressão da doença nos 24 meses após a primeira imunoterapia (89%) e tratamento prévio com inibidor da P13K (90%). Os principais resultados de eficácia nos doentes com LF com 3 ou mais linhas de terapêutica prévias encontram-se resumidos na Tabela 8.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Yescarta contém células T humanas autólogas. Os produtos metabólicos previstos são os típicos produtos da degradação celular resultantes dos mecanismos de depuração celular normais. Assim sendo, é de esperar que as células T-CAR perfundidas sejam depuradas com o passar do tempo.

Cinética celular

Após a perfusão de Yescarta, observou-se uma expansão inicial rápida das células T-CAR anti-CD19, seguindo-se um declínio até aproximadamente aos níveis iniciais após 3 meses. Os níveis máximos (pico) de células T-CAR anti-CD19 ocorreram nos primeiros 7 a 14 dias após o dia da perfusão de Yescarta. A idade (intervalo: 21 a 80 anos) e o sexo não tiveram impacto significativo na AUC e nos níveis máximos (pico) de Yescarta.

Entre os doentes no estudo ZUMA-1, o nível máximo (pico) mediano de células T-CAR anti-CD19 no sangue foi de 38,3 células/ μ l (intervalo: 0,8 a 1513,7 células/ μ l), que diminuiu para um nível mediano de 2,1 células/ μ l após 1 mês (intervalo: 0 a 167,4 células/ μ l) e para um nível mediano de 0,4 células/ μ l após 3 meses (intervalo: 0 a 28,4 células/ μ l) após a perfusão de Yescarta. Entre os doentes no estudo ZUMA-7, o nível máximo (pico) mediano de células T-CAR anti-CD19 no sangue foi de 25,84 células/ μ l (intervalo: 0,04 a 1173,25 células/ μ l), que diminuiu em direção aos níveis iniciais em doentes avaliáveis após 3 meses (0,35 células/ μ l; intervalo: 0,00 a 28,44 células/ μ l), mas ainda assim foram detetáveis em 12 dos 30 doentes avaliáveis até aos 24 meses pós-tratamento.

Entre os doentes no estudo ZUMA-5 com LF, o nível máximo (pico) mediano de células T-CAR anti-CD19 no sangue foi de 37,6 células/ μ l (intervalo: 0,5 a 1415,4 células/ μ l). O tempo mediano até ao pico de células T-CAR anti-CD19 no sangue foi de 8 dias após a perfusão (intervalo: 8 a 371 dias). Aos 3 meses, os níveis de células T-CAR anti-CD19 diminuíram para níveis próximos aos iniciais para um nível mediano de 0,3 células/ μ l (intervalo: 0 a 15,8 células/ μ l).

Entre os doentes no estudo ZUMA-1, observou-se uma associação positiva entre a contagem de células T-CAR anti-CD19 no sangue e a resposta objetiva (RC ou RP). O nível máximo (pico) mediano de células T-CAR anti-CD19 nos doentes com resposta (N = 71) foi 216% superior em comparação com o nível correspondente em doentes sem resposta (N = 25) (43,6 células/ μ l *versus* 20,2 células/ μ l). A AUC₀₋₂₈ mediana em doentes com resposta (N = 71) foi 253% do nível correspondente em doentes sem resposta (N = 25) (562 dias \times células/ μ l *versus* 222 dias \times células/ μ l).

Entre os doentes no estudo ZUMA-7, observou-se uma associação positiva entre a contagem de células T-CAR anti-CD19 no sangue e a resposta objetiva (RC ou RP). Os níveis máximos (pico) medianos de células T-CAR anti-CD19 nos doentes com resposta (n = 142) foram aproximadamente 275% superiores em comparação com o nível correspondente em doentes sem resposta (n = 20) (28,9 células/ μ l *versus* 10,5 células/ μ l). A AUC₀₋₂₈ mediana em doentes com resposta (n = 142) foi aproximadamente 417% superior em comparação com o nível correspondente em doentes sem resposta (n = 20) (292,9 dias \times células/ μ l *versus* 70,1 dias \times células/ μ l).

Entre os doentes com LF no estudo ZUMA-5, os níveis de células T-CAR anti-CD19 máximos (pico) medianos em doentes com resposta (n = 112) *versus* doentes sem resposta (n = 5) foram de 38,0 células/ μ l e 31,3 células/ μ l, respetivamente. A AUC₀₋₂₈ mediana em doentes com resposta *versus* doentes sem resposta foi de 454,8 células/ μ l \cdot dias e 247,1 células/ μ l \cdot dias, respetivamente.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade com Yescarta.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS10 (contém DMSO)
Cloreto de sódio
Albumina humana

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

1 ano.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A irradiação pode levar à inativação do medicamento.

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

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

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiam Yescarta devem tomar as precauções adequadas (usar luvas e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

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

Descongelação

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

Administração

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

- Após a perfusão da totalidade do conteúdo do saco de perfusão, tem de se fazer correr no saco de perfusão e na linha, à mesma velocidade de perfusão, 10 a 30 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) por injeção reversa, para assegurar que é administrada a totalidade de Yescarta.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Yescarta devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Yescarta (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1299/001

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

Data da primeira autorização: 23 agosto 2018
Data da última renovação: 24 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2024

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