

Yescarta® (axicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

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

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Yescarta®
axicabtageno ciloleucel

APRESENTAÇÕES

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

Para uso autólogo somente

COMPOSIÇÃO

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

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Yescarta® é indicado para o tratamento de:

Linfoma de grandes células B

- Pacientes adultos com linfoma de células B refratários à quimioimunoterapia de primeira linha ou com recidiva dentro de 12 meses da primeira linha de quimioimunoterapia.
- Pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau (LCBAG) e LDGCB surgindo de linfoma folicular.

Limitações de Uso: Yescarta® não é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central.

Linfoma Folicular

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Yescarta® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Linfoma de Grandes Células B Recidivado ou Refratário

ZUMA-7¹

Estudo randomizado, aberto e multicêntrico que avaliou a eficácia de Yescarta® em pacientes adultos com LGCB recidivado ou refratário após quimioimunoterapia de primeira linha que incluiu rituximabe e antraciclina (ZUMA-7; NCT03391466). Os pacientes ainda não haviam recebido tratamento para linfoma recidivado ou refratário e eram potenciais candidatos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH). Os pacientes deveriam ter doença refratária primária ou recidiva dentro de 12 meses após a conclusão da terapia de primeira linha. O estudo excluiu pacientes com linfoma mediastinal primário de células B, qualquer história de linfoma do sistema nervoso central, necessidade de terapia urgente devido ao efeito de massa do tumor, infecções ativas ou graves e estado de desempenho do Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia (ECOG) de 2 ou superior.

No total, 359 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber uma única infusão de Yescarta® ou para receber terapia padrão de segunda linha, consistindo em 2 ou 3 ciclos de quimioimunoterapia seguidos de terapia de alta dose e TACTH autólogo em pacientes que atingiram remissão completa (RC) ou remissão parcial (RP). A randomização foi estratificada pela resposta à terapia de primeira linha e Índice Prognóstico Internacional de segunda linha ajustado à idade.

Após a quimioterapia linfodepletora, Yescarta® foi administrado como uma única infusão intravenosa em uma dose alvo de 2×10^6 células T viáveis positivas para o receptor de antígeno quimérico (CAR)/kg (dose máxima permitida: 2×10^8 células). O regime de linfodepleção consistiu em ciclofosfamida 500 mg/m^2 e fludarabina 30 mg/m^2 por via intravenosa, ambos administrados no quinto, quarto e terceiro dia antes de Yescarta®. Todos os pacientes que receberam Yescarta® foram monitorados em um estabelecimento de saúde por no mínimo 7 dias. A terapia ponte, administrada entre a leucaférese e a quimioterapia linfodepletora, foi limitada a corticosteroides e permitida para pacientes com alta carga de doença.

Na população geral do estudo, a idade mediana foi de 59 anos (variação: 21 a 81 anos), 66% eram do sexo masculino, 83% eram brancos, 6% eram asiáticos e 5% eram negros. Os diagnósticos incluíram LDGCB de novo não especificado de outra forma (63%), LCBAG com ou sem MYC e rearranjos BCL-2 e/ou BCL-6 (19%) e transformação de grandes células de linfoma folicular (13%). No total, 74% dos pacientes tiveram LGCB refratário primário e 26% tiveram recidiva da doença dentro de 12 meses após a terapia de primeira linha.

Dos 180 pacientes randomizados para receber Yescarta®, 178 foram submetidos à leucaférese e 170 foram tratados com Yescarta®, dos quais 60 (33%) receberam corticoterapia de ponte. Oito pacientes (4%) não foram tratados após a leucaférese, principalmente devido à progressão da doença, eventos adversos graves ou morte. O tempo mediano da leucaférese até a entrega do produto foi de 18 dias (intervalo: 13 a 49 dias) e da leucaférese à infusão de Yescarta® foi de 26 dias (intervalo: 16 a 52 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células T viáveis CAR-positivas/kg (intervalo: 1,0 a $2,1 \times 10^6$ células/kg).

Dos 179 pacientes randomizados para receber terapia padrão, 168 pacientes receberam qualquer tratamento do estudo e 62 (35%) receberam terapia de alta dose e TACTH no protocolo. O motivo mais comum para não receber o TACTH foi a falta de resposta à quimioterapia de resgate.

A eficácia estabelecida primariamente foi a sobrevida livre de eventos (SLE), conforme determinado por um comitê de revisão independente. A eficácia está resumida na Tabela 1 e na Figura 1. A taxa estimada de SLE em 18 meses foi de 41,5% (IC 95%: 34,2, 48,6] no braço de Yescarta® e 17,0% (IC 95%: 11,8, 23,0) no braço de terapia padrão braço. No momento da análise primária da SLE, a duração média do estudo foi de 24,9 meses.

No braço de Yescarta®, a mediana estimada da duração da resposta (DR) foi de 28,4 meses (IC 95%: 26,9, NE) em pacientes que atingiram RC e 1,6 meses (IC 95%: 1,4, 1,9) em pacientes que alcançaram RP como melhor resposta.

A análise primária da sobrevida global (SG), um desfecho secundário importante, foi realizada no ponto de tempo especificado pelo protocolo de cinco anos a partir do momento em que o primeiro paciente foi randomizado. A sobrevida global mediana não foi alcançada no braço de Yescarta® em comparação com 31,1 meses no braço de terapia padrão, com taxas de sobrevida global estimadas em 48 meses de 54,6% e 46,0%, respectivamente. A mediana dos tempos de acompanhamento para SG foi de 47,0 meses (IC 95%: 45,4, 48,3 meses) no braço Yescarta® e 45,8 meses (IC 95%: 44,2, 47,8 meses) nos braços de terapia padrão pela abordagem de Kaplan-Meier reversa. No momento da análise primária da SG, a duração média do estudo foi de 47,2 meses. Cinquenta e sete por cento dos pacientes receberam imunoterapia celular após não responder ou recidivar após a randomização para o braço de terapia padrão.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Table 1 e na Figura 1 e Figura 2.

Tabela 1 Resultados de Eficácia para ZUMA-7

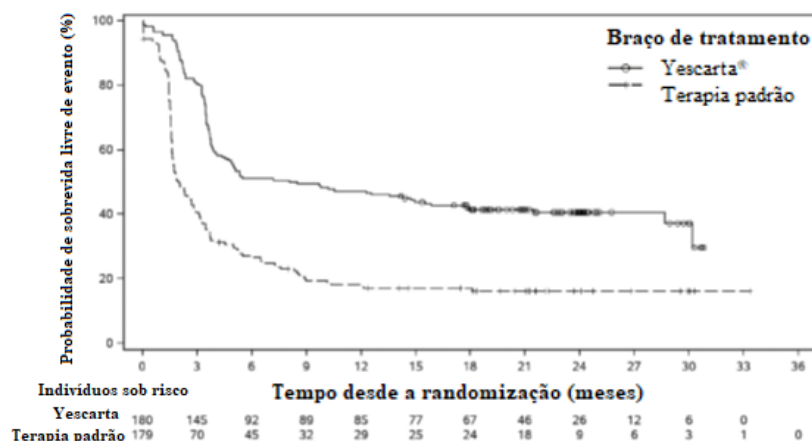
Resultado^a	Yescarta® (N = 180)^f	Terapia padrão (N = 179)
Sobrevida livre de evento^b		
Número de eventos, n (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	8,3 (4,5, 15,8)	2,0 (1,6, 2,8)
Taxa de risco estratificada (IC 95%)	0,40 (0,31, 0,51)	
Valor p <i>log-rank</i> estratificado	<0,0001	
Sobrevida global		
Número de eventos, n (%)	82 (46)	95 (53)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	NR (28,6, NE)	31,1 (17,1, NE)
Taxa de risco estratificada (IC 95%)	0,73 (0,54, 0,98)	
Valor p <i>log-rank</i> estratificado ^d	0,0168	
Taxa de melhor resposta objetiva, % (IC 95%)	83 (77, 88)	50 (43, 58)
Diferença na taxa de resposta objetiva, % (IC 95%)	33 (23, 42)	
Valor p estratificado ^d	<0,0001	
Taxa de remissão completa, % (IC 95%)	65 (58, 72)	32 (26, 40)
Taxa de remissão parcial, % (IC 95%)	18 (13, 25)	18 (13, 24)
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos, n (%)	93 (52)	81 (45)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	14,9 (7,2, NE)	5,0 (3,4, 8,5)
Taxa de risco estratificada (IC 95%)	0,56 (0,41, 0,76)	

IC, intervalo de confiança; NE, não estimável.

- De acordo com a Classificação de Lugano do Grupo de Trabalho Internacional (Cheson 2014), conforme avaliado pelo comitê de revisão independente
- SLE é definido como o tempo desde a randomização até a primeira data de progressão da doença ou recidiva, melhor resposta da doença estável até e incluindo a avaliação do Dia 150, início de nova terapia para linfoma ou morte por qualquer causa.
- Estimativa de Kaplan-Meier.

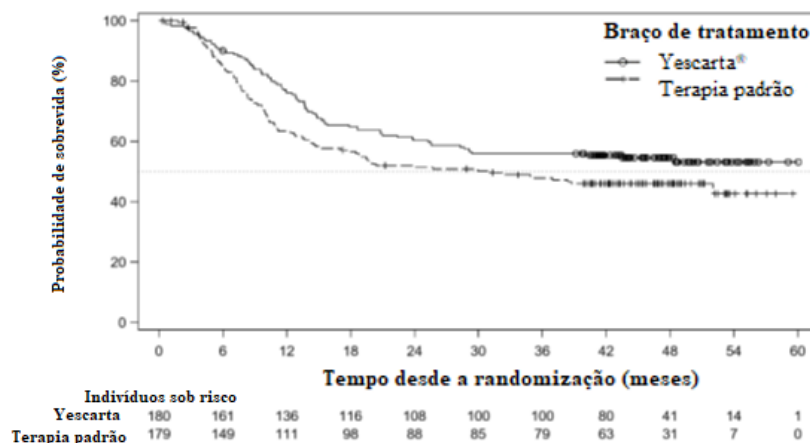
- d. O valor p é comparado com 0,0249, o limite de eficácia unilateral (nível de significância) para a análise primária de SG.
- e. Pelo método Cochran-Mantel-Haenszel. Para todas as análises estratificadas, a estratificação foi baseada na resposta à terapia de primeira linha (refratário primário vs recidiva dentro de 6 meses após a terapia de primeira linha vs recidiva dentro de > 6 mas ≤ 12 meses) e Índice de Prognóstico Internacional de segunda linha ajustado à idade.
- f. Dois receptores de produtos com não conformidades foram incluídos na análise de eficácia.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Evento no ZUMA-7^a



^a Análise primária de SLE

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global no ZUMA-7



ZUMA-1²

Um estudo multicêntrico, aberto, de braço único (ZUMA-1¹) avaliou a eficácia de uma única infusão de Yescarta® em pacientes adultos com linfoma não-Hodgkin (LNH) agressivo de células B recidivado ou refratário (ZUMA-

1; NCT02348216). Pacientes elegíveis apresentaram doença refratária à terapia mais recente ou recidivaram dentro de 1 ano após TACTH. O estudo excluiu pacientes com TACTH alogênico anterior, qualquer histórico de linfoma do sistema nervoso central (SNC), estado de desempenho ECOG 2 ou maior, contagem absoluta de linfócitos inferiores a 100/ μ L, depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min, transaminases hepáticas acima de 2,5 vezes o limite superior normal, fração de ejeção cardíaca menor que 50%, ou infecção ativa grave.

Após quimioterapia de linfodepleção, Yescarta® foi administrado como uma única infusão intravenosa a uma dose alvo de 2×10^6 células T CAR-positivas viáveis/kg (dose máxima permitida: 2×10^8 células). O regime de linfodepleção consistia em ciclofosfamida 500 mg/m² e fludarabina 30 mg/m² por via intravenosa, ambos administrados no quinto, quarto e terceiro dias antes da infusão de Yescarta®. Não foi permitida quimioterapia de ponte entre a leucaférese e a quimioterapia de linfodepleção. Todos os pacientes foram internados para infusão de Yescarta® e por no mínimo 7 dias após a infusão.

Dos 111 pacientes submetidos à leucaférese, 101 receberam Yescarta®. Dos pacientes tratados, a idade mediana foi de 58 anos (faixa: 23 a 76 anos), 67% eram do sexo masculino e 89% eram brancos. A maioria (76%) tinha LDGCB, 16% tinham linfoma folicular transformado e 8% tinham linfoma primário do mediastino de grandes células B. O número médio de terapias anteriores foi de 3 (intervalo: 1 a 10), 77% dos pacientes apresentaram doença refratária a uma segunda ou maior linha de terapia, e 21% tiveram recidiva dentro de 1 ano do TACTH autólogo.

Um paciente dos 111 não recebeu o produto devido à falha de fabricação. Outros nove pacientes não foram tratados, principalmente devido à doença progressiva ou reações adversas graves após leucaférese. O tempo mediano da leucaférese à entrega do produto foi de 17 dias (intervalo: 14 a 51 dias), e o tempo mediano de leucaférese à infusão foi de 24 dias (intervalo: 16 a 73 dias). A dose mediana foi de $2,0 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg (intervalo: 1,1 a $2,2 \times 10^6$ células/kg).

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de RC e DR, conforme determinado por um comitê de revisão independente (Tabela 2 e Tabela 3). O tempo mediano até a resposta foi de 0,9 mês (intervalo: 0,8 a 6,2 meses). As durações de resposta foram maiores em pacientes que atingiram RC, em comparação com pacientes em RP como melhor resposta (Tabela3). Dos 52 pacientes que atingiram RC, 14 apresentaram inicialmente doença estável (7 pacientes) ou RP (7 pacientes), com tempo mediano até melhora de 2,1 meses (intervalo: 1,6 a 5,3 meses).

Tabela 2 Taxa de Resposta em Pacientes com LGCB Recidivado ou Refratário no ZUMA-1

	Receptores de Yescarta® (N = 101)
Taxa de Resposta Objetiva^a (IC 95%)	73 (72%) (62, 81)
Taxa de Remissão Completa (IC 95%)	52 (51%) (41, 62)
Taxa de Remissão Parcial (IC 95%)	21 (21%) (13, 30)

IC, intervalo de confiança.

a. De acordo com os critérios revisados de 2007 do Grupo de Trabalho Internacional, avaliado pelo comitê de revisão independente.

Tabela 3 Duração da Resposta em Pacientes com LGCB Recidivado ou Refratário no ZUMA-1

	A partir de N de 101
Número de Respondedores	73

DR (Meses)^a	
Mediana ^b	9,2
(IC 95%)	(5,4, NE)
Intervalo ^c	0,03+, 14,4+
DR se a Melhor Resposta for RC (Meses)	
Mediana ^b	NE
(IC 95%)	(8,1, NE)
Intervalo ^c	0,4, 14,4+
DR se a Melhor Resposta for RP (Meses)	
Mediana ^b	2,1
(IC 95%)	(1,3, 5,3)
Intervalo ^c	0,03+, 8,4+
Acompanhamento Mediano para DR (Meses)^{a, b}	7,9

RC, remissão completa; DR, duração da resposta; NE, não estimável; RP, remissão parcial.

- Entre todos os respondedores. A DR é medida da data da primeira resposta objetiva até a data de progressão ou morte por recidiva ou toxicidade.
- Estimativa de Kaplan-Meier.
- O sinal “+” indica um valor censurado.

Linfoma Folicular Recidivado ou Refratário

A eficácia no LF se baseia em um estudo multicêntrico, de braço único, aberto (ZUMA-5³) que avaliou uma única infusão de Yescarta® em pacientes adultos com LF recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo a combinação de um anticorpo monoclonal anti-CD20 e um agente alquilante. O estudo excluiu pacientes com infecções ativas ou graves, linfoma transformado ou outros linfomas agressivos, TACTH alogênico anterior ou qualquer histórico de linfoma no SNC ou distúrbios no SNC. Após a quimioterapia de linfodepleção, Yescarta® foi administrado como uma única infusão intravenosa com uma dose alvo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dose máxima permitida: 2×10^8 células). O regime de linfodepleção consistia em ciclofosfamida 500 mg/m² e fludarabina 30 mg/m² por via intravenosa, ambos administrados no quinto, quarto e terceiro dia antes da infusão de Yescarta®.

Dos 123 pacientes com LF submetidos à leucaférese, 120 receberam Yescarta®. Dos três pacientes restantes (2%) que não foram tratados, um ficou ineleável devido à trombocitopenia, um entrou em remissão antes do início da linfodepleção, e um morreu de parada cardíaca. Não houve falhas de fabricação. Dos 120 pacientes com LF infundidos com Yescarta®, os 81 pacientes consecutivos incluídos na análise de eficácia primária tiveram pelo menos 9 meses de acompanhamento potencial a partir da data da primeira resposta.

Entre os 81 pacientes com LF incluídos na análise de eficácia primária, a idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 34 a 79 anos), 46% eram do sexo feminino, 93% eram brancos, 4% eram negros e 3% asiáticos. O número mediano das terapias sistêmicas anteriores foi de 3 (intervalo: 2 a 9), sendo 32% com 2 linhas anteriores, 22% com 3 linhas anteriores e 46% com ≥ 4 linhas anteriores. Trinta e um por cento receberam um inibidor de PI3K, 72% tiveram progressão dentro de 6 meses do regime mais recente, e 56% tiveram progressão dentro de 24 meses após o início de sua primeira terapia combinada anti-CD20. Entre leucaférese e a administração de Yescarta®, um paciente (1%) na análise de eficácia primária recebeu terapia de ponte.

Entre os 81 pacientes incluídos na análise de eficácia primária, o tempo mediano da leucaférese à entrega do produto foi de 17 dias (intervalo: 13 a 33 dias) e da leucaférese à infusão do produto foi de 27 dias (intervalo: 19 a 250 dias). A dose mediana de Yescarta® foi de $2,0 \times 10^6$ células T CAR/kg (intervalo de $1,3$ a $2,1 \times 10^6$ células T CAR/kg). Todos os pacientes tratados receberam infusão de Yescarta® no dia 0 e foram internados até pelo menos o dia 7.

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de resposta objetiva e na DR, conforme determinado por um comitê de revisão independente (Tabela 4 e Tabela 5). O tempo mediano de resposta na população de eficácia primária foi de 1,0 mês (intervalo: 0,8 – 3,1 meses).

Tabela 4 Taxa de Resposta em Pacientes com LF Recidivado ou Refratário no ZUMA-5

	Análise Primária de Eficácia (N = 81)	Todos os Pacientes com Leucaférese (N = 123)
Taxa de Resposta Objetiva^a, n (IC 95%)	74 (91%) (83, 96)	110 (89%) (83, 94)
Remissão Completa^b, n (IC 95%)	49 (60%) (49, 71)	76 (62%) (53, 70)
Remissão Parcial, n (IC 95%)	25 (31%) (21, 42)	34 (28%) (20, 36)

IC, intervalo de confiança.

- De acordo com a Classificação de Lugano do Grupo de Trabalho Internacional (Cheson 2014), avaliado pelo comitê de revisão independente.
- A remissão completa exigiu documentação de uma biópsia negativa da medula óssea após o tratamento, em pacientes que não fizeram biópsia negativa da medula óssea entre a progressão mais recente da doença antes do ZUMA-5 e o início da quimioterapia de linfodepleção.

Tabela 5 Duração da Resposta em Pacientes com LF Recidivado ou Refratário no ZUMA-5

	A partir de N de 81
Número de Respondedores	74
DR (Meses)^a	
Mediana ^b	NE
(IC 95%)	(20,8, NE)
Intervalo ^c	0,0, 25,0+
Taxa de Remissão Continuada^{a, b, d}	
Em 12 meses (IC 95%), %	76,2 (63,9, 84,7)
Em 18 meses (IC 95%), %	74,2 (61,5, 83,2)
Acompanhamento Mediano para DOR (Meses)^{a, b}	14,5

RC, remissão completa; DR, duração da resposta; NE, não estimável; RP, remissão parcial.

- Entre todos os respondedores na população de eficácia primária. A DR é medida da data da primeira resposta objetiva até a data de progressão ou morte por qualquer causa.
- Estimativa de Kaplan-Meier.
- O sinal “+” indica um valor censurado.
- Medido a partir da data da primeira resposta objetiva à data de progressão ou morte.

Referências bibliográficas

¹ Locke et al. N Engl J Med Feb 17;386(7):640-65, 2022

Yescarta® (axicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

² Sttva Neelapu et al (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma N Engl J Med 2017; 377:2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447

³ Caron A Jacobson et al (2021) Axicabtageno ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec 8. pii: S1470-2045(21)00591-X. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL03

Mecanismo de ação

Yescarta®, uma imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas para CD19, liga-se a células cancerígenas e células B normais com expressão de CD-19. Estudos demonstraram que após o envolvimento de células T CAR anti-CD19 com células-alvo expressando CD19, os domínios co-estimulatórios CD28 e CD3-zeta ativam cascatas de sinalização *downstream* que levam à ativação de células T, proliferação, aquisição de funções efetoras e secreção de citocinas inflamatórias e quimiocinas. Esta sequência de eventos leva à morte de células expressando CD19.

Efeitos farmacodinâmicos

Após a infusão de Yescarta®, as respostas farmacodinâmicas foram avaliadas em um intervalo de 4 semanas medindo a elevação transitória de citocinas, quimiocinas e outras moléculas no sangue. Foram analisados os níveis de citocinas e quimiocinas como IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ e sIL2R α . A elevação do pico foi observada nos primeiros 14 dias após a infusão, e os níveis geralmente retornaram ao valor basal dentro de 28 dias.

Devido ao efeito em alvo de Yescarta®, espera-se um período de aplasia de células B.

Linfoma de grandes células B

Entre os pacientes com LGCB com resposta contínua com 24 meses no estudo ZUMA-7, 21 de 61 pacientes avaliados (34%) não tinham células B detectáveis no período basal, e a maioria dos pacientes no Mês 3 (43 de 69 pacientes avaliados [62%]) e no Mês 6 (8 de 13 pacientes avaliados [62%]) não tinham células B detectáveis. No Mês 24, 20 dos 24 pacientes avaliáveis (83%) tinham células B detectáveis.

Entre os pacientes com LGCB com resposta contínua com 24 meses no estudo ZUMA-1, 13 dos 29 pacientes avaliados (45%) não tinham células B detectáveis no período basal, e a maioria dos pacientes no Mês 3 (28 dos 35 pacientes avaliados [80%]) e no Mês 6 (25 dos 32 pacientes avaliados [78%]) não tinham células B detectáveis. No Mês 24, 24 dos 32 pacientes avaliados (75%) tinham células B detectáveis.

Propriedades farmacocinéticas

Após a infusão de Yescarta®, as células T CAR anti-CD19 apresentaram uma expansão rápida inicial seguida por um declínio para perto dos níveis basais em 3 meses. Os níveis máximos de células T CAR anti-CD19 ocorreram nos primeiros 7 - 14 dias após a infusão de Yescarta®.

Idade (intervalo: 21 a 80 anos) e sexo não tiveram impacto significativo na área sob a curva (AUC) Dia 0 - 28 e concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) de Yescarta®.

Linfoma de grandes células B

Entre os pacientes com LGCB no estudo ZUMA-1 (n=96 estimáveis), o número de células T CAR anti-CD19 no sangue foi positivamente associado à resposta objetiva (RC ou RP). Os níveis medianos de $C_{\text{máx}}$ de células T CAR anti-CD19 em respondedores (n=73) foram 205% maiores em comparação com o nível correspondente em não-respondedores (n=23) (43,6 células/ μL vs. 21,2 células/ μL). A AUC mediana do Dia 0 - 28 em pacientes respondentes (n=73) foi de 251% do nível correspondente em não-respondedores (n=23) (557,1 dias \times células/ μL vs. 222,0 dias \times células/ μL).

Entre os pacientes com LGCB no estudo ZUMA-7 (n=162 estimáveis), o número de células T CAR anti-CD19 no sangue foi positivamente associado à resposta objetiva (RC ou RP). Os níveis medianos de $C_{\text{máx}}$ de células T CAR anti-CD19 em respondedores (n=142) foram 275% maiores em comparação com o nível correspondente em não-respondedores (n=20) (28,9 células/ μL vs. 10,5 células/ μL). A AUC mediana do Dia 0 - 28 em pacientes respondentes (n=142) foi de 418% do nível correspondente em não-respondedores (n=20) (292,9 dias \times células/ μL vs. 70,1 dias \times células/ μL).

Linfoma folicular

Entre os pacientes com LF no estudo ZUMA-5 (n=81 avaliáveis), os níveis medianos de $C_{\text{máx}}$ de células T CAR anti-CD19 em respondedores (n=74) foram de 40,1 células/ μL e 46,0 células/ μL em não-respondedores (n=7). A AUC mediana do Dia 0 - 28 em pacientes com LF respondentes (n=74) foram de 465,8 dias \times células/ μL e 404,5 dias \times células/ μL em não-respondedores (n=7).

Alguns pacientes necessitaram de tocilizumabe e corticosteroides para o manejo de Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) e toxicidades neurológicas. Os pacientes tratados com tocilizumabe (n=44) apresentaram 262% e 232% a mais de células T CAR anti-CD19 conforme medido pela AUC do Dia 0 - 28 e $C_{\text{máx}}$, respectivamente, em comparação com pacientes que não receberam tocilizumabe (n=57). Da mesma forma, os pacientes que receberam corticosteroides (n=26) apresentaram 217% e 155% a mais de células T CAR anti-CD19 como mensurado pela AUC do Dia 0 - 28 e $C_{\text{máx}}$ em comparação com pacientes que não receberam corticosteroides (n=75).

Não foram realizados estudos de comprometimento hepático e renal de Yescarta®.

Toxicidade não-clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Nenhum estudo de carcinogenicidade ou genotoxicidade foi realizado com Yescarta®. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de Yescarta® na fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item Composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de Liberação de Citocinas

Ocorreu Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), inclusive reações fatais ou de ameaça à vida, em pacientes que receberam Yescarta®. Ocorreu SLC em 90% (379/422) dos pacientes com LNH recebendo Yescarta®, incluindo SLC \geq Grau 3 (sistema de classificação de Lee) em 9%. Ocorreu SLC em 93% (256/276) dos pacientes com LGCB, incluindo SLC \geq Grau 3 em 9% (ver item 9. Reações Adversas). Entre os pacientes com LGCB que morreram depois de receber Yescarta®, quatro continuavam com os eventos de SLC no momento do óbito. Para pacientes com LGCB no ZUMA-1, o tempo mediano até o início da SLC foi de 2 dias após a infusão (intervalo: 1 a 12 dias) e a duração mediana da SLC foi de 7 dias (intervalo: 2 a 58 dias) para pacientes com LGCB. Para pacientes com LGCB no ZUMA-7, o tempo mediano até o início da SLC foi de 3 dias após a infusão (intervalo: 1 a 10 dias) e a duração mediana da SLC foi de 7 dias (intervalo: 2 a 43 dias).

Ocorreu SLC em 84% (123/146) dos pacientes com linfoma não-Hodgkin indolente (LNHi) no ZUMA-5, incluindo SLC \geq Grau 3 em 8% (ver item 9. Reações Adversas). Entre os pacientes com LNHi que morreram depois de receber Yescarta®, um continuava a ter os eventos de SLC no momento do óbito. O tempo mediano até o início da SLC foi de 4 dias (intervalo: 1 a 20 dias) e a duração mediana foi de 6 dias (intervalo: 1 a 27 dias) para pacientes com LNHi.

As principais manifestações da SLC (\geq 10%) em todos os pacientes combinados incluíram febre (85%), hipotensão (40%), taquicardia (32%), calafrios (22%), hipóxia (20%), cefaleia (15%) e fadiga (12%). Eventos graves que podem estar associados à SLC incluem arritmias cardíacas (inclusive fibrilação atrial e taquicardia ventricular), insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, parada cardíaca, síndrome de extravasamento capilar, falência múltipla de órgãos e linfocitose hemofagocítica/síndrome de ativação de macrófagos (LHHF/SAM) (ver item 9. Reações Adversas).

O impacto de tocilizumabe e/ou corticosteroides na incidência e gravidade de SLC foi avaliado em duas coortes subsequentes de pacientes com LGCB no ZUMA-1. Entre os pacientes que receberam tocilizumabe e/ou corticosteroides para eventos Grau 1 em andamento (ver Tabela 6) (ver item 2. Resultados de Eficácia), ocorreu SLC em 93% (38/41), incluindo 2% (1/41) com SLC Grau 3; nenhum paciente teve um evento de Grau 4 ou 5. O tempo mediano até o início da SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 8 dias) e a duração mediana foi de 7 dias (intervalo: 2 a 16 dias).

O tratamento profilático com corticosteroides foi administrado a uma coorte de 39 pacientes por 3 dias com início no dia da infusão de Yescarta® (ver item 2. Resultados de Eficácia). Trinta e um dos 39 pacientes (79%) desenvolveram SLC, momento em que os pacientes foram tratados com tocilizumabe e/ou doses terapêuticas de corticosteroides com nenhum paciente desenvolvendo um evento Grau 3 ou maior para SLC. O tempo mediano até o início da SLC foi de 5 dias (intervalo: 1 a 15 dias) e a duração mediana foi de 4 dias (intervalo: 1 a 10 dias). Embora não haja explicação de mecanismo conhecido, considerar os riscos e benefícios dos corticosteroides profiláticos no contexto de comorbidades pré-existentes para cada paciente e o risco potencial para toxicidades neurológicas de Grau 4 e prolongado (ver item 5. Advertências e Precauções - Toxicidades neurológicas).

Certifique-se de que haja 2 doses de tocilizumabe à disposição de cada paciente antes da infusão de Yescarta®. Monitore os pacientes no mínimo uma vez ao dia durante 10 dias no estabelecimento de saúde certificado para infusão de Yescarta® depois de realizada a infusão estando atento a sinais e sintomas de SLC. Monitore os pacientes em busca de sinais ou sintomas de SLC por 4 semanas depois da infusão. Aconselhe os pacientes a procurarem cuidado médico imediato se ocorrerem sinais ou sintomas de SLC a qualquer momento (ver item 8. Posologia e Modo de Usar - Informações para aconselhamento ao paciente). Ao primeiro sinal de SLC, institua tratamento com cuidado de suporte, tocilizumabe ou tocilizumabe e corticosteroides conforme indicação (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Toxicidades neurológicas

Ocorreram toxicidades neurológicas (incluindo a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes - ICANS) fatais ou de ameaça à vida após o tratamento com Yescarta®. Ocorreram toxicidades neurológicas em 78% (330/422) dos pacientes com LNH recebendo Yescarta®, incluindo casos \geq Grau 3 em 25%.

Ocorreram toxicidades neurológicas em 87% (94/108) dos pacientes com LGCB no ZUMA-1, incluindo casos \geq Grau 3 em 31% e em 74% (124/168) dos pacientes no ZUMA-7 incluindo casos \geq Grade 3 em 25%. O tempo mediano até o início foi de 4 dias (intervalo: 1 a 43 dias) e a duração mediana foi de 17 dias em pacientes com LGCB no ZUMA-1. O tempo mediano até o início da toxicidade neurológica foi de 5 dias (intervalo: 1 a 133 dias) e a duração mediana foi de 15 dias em pacientes com LGCB no ZUMA-7. Ocorreram toxicidades neurológicas em 77% (112/146) de todos os pacientes com LNHi, incluindo casos \geq Grau 3 em 21%. O tempo mediano até o início foi de 6 dias (intervalo: 1 a 79 dias) e a duração mediana foi de 16 dias. Noventa e oito por cento de todas as toxicidades neurológicas em pacientes com LGCB e 99% de todas as toxicidades neurológicas em pacientes com LNHi ocorreram nas 8 primeiras semanas de infusão de Yescarta®. Ocorreram toxicidades neurológicas nos 7 primeiros dias de infusão de Yescarta® em 87% dos pacientes afetados com LGCB e 74% dos pacientes afetados com LNHi.

As toxicidades neurológicas mais comuns ($\geq 10\%$) em todos os pacientes combinados incluíram encefalopatia (50%), cefaleia (43%), tremor (29%), tontura (21%), afasia (17%), delírio (15%) e insônia (10%). Observou-se encefalopatia prolongada com duração de até 173 dias. Ocorreram eventos graves, incluindo afasia, leucoencefalopatia, disartria, letargia e convulsões, quando se usou Yescarta®. Ocorreram casos fatais e graves de edema cerebral e encefalopatia, incluindo encefalopatia de início tardio, em pacientes tratados com Yescarta®.

O impacto de tocilizumabe e/ou corticosteroides na incidência e gravidade de toxicidades neurológicas foi avaliado em duas coortes subsequentes de pacientes com LGCB no ZUMA-1. Entre pacientes que receberam corticosteroides no início de toxicidades Grau 1 (ver Tabela 7), ocorreram toxicidades neurológicas em 78% (32/41), e 20% (8/41) tiveram toxicidades neurológicas Grau 3; nenhum paciente teve um evento Grau 4 ou 5. O tempo mediano até o início das toxicidades neurológicas foi de 6 dias (intervalo: 1 a 93 dias) com uma duração mediana de 8 dias (intervalo: 1 a 144 dias).

O tratamento profilático com corticosteroides foi administrado a uma coorte de 39 pacientes por 3 dias com início no dia da infusão de Yescarta® (ver item 2. Resultados de Eficácia). Destes 39 pacientes, 33 pacientes 85% (33/39) desenvolveram toxicidade neurológica; 8% (3/39) desenvolveram grau 3 e 5% (2/39) desenvolveram toxicidade neurológica grau 4. O tempo mediano até o início das toxicidades neurológicas foi de 6 dias (intervalo: 1 a 274 dias) e a duração mediana foi de 12 dias (intervalo: 1 a 107 dias). Corticosteroides profiláticos para o manejo da SLC e toxicidades neurológicas podem resultar em maior grau de toxicidade neurológica ou prolongamento de toxicidades neurológicas, retardar o início e diminuir a duração da SLC (ver item 5. Advertências e Precauções – Síndrome de Liberação de Citocinas).

Monitorar os pacientes no mínimo uma vez ao dia durante 10 dias no estabelecimento de saúde certificado para infusão de Yescarta® depois de realizada a infusão estando atento a sinais e sintomas de toxicidades neurológicas. Monitorar os pacientes em busca de sinais ou sintomas de toxicidades neurológicas por 4 semanas depois da infusão e tratá-los imediatamente (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Requerimentos do programa de acesso restrito

Diante do risco de SLC e toxicidades neurológicas, Yescarta® só está disponível por meio de um programa restrito.

Os componentes exigidos do programa para Yescarta® são:

- Os estabelecimentos de saúde que dispensam e administram Yescarta® devem estar certificados e em conformidade com os requerimentos do programa de acesso restrito. Os estabelecimentos de saúde certificados devem ter acesso imediato a tocilizumabe no local, além de garantir que um mínimo de 2 doses de tocilizumabe estejam disponíveis para cada paciente para infusão dentro de 2 horas após a infusão de Yescarta®, se necessário para tratamento de SLC.
- Os estabelecimentos de saúde certificados devem assegurar que os profissionais de saúde que prescrevem, dispensam ou administram Yescarta® sejam treinados para tratar a SLC e as toxicidades neurológicas.

Reações de Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas com a infusão de Yescarta®. Reações graves de hipersensibilidade, inclusive anafilaxia, podem ser decorrentes do dimetilsulfóxido (DMSO) ou da gentamicina residual no Yescarta®.

Infecções Graves

Ocorreram infecções graves ou de ameaça à vida em pacientes após infusão de Yescarta®. Ocorreram infecções (todos os graus) em 45% dos pacientes com LNH. Ocorreram infecções de Grau 3 ou maior em 17% dos pacientes, incluindo infecções de Grau 3 ou maior com um patógeno não especificado em 12%, infecções bacterianas em 5%, infecções virais em 3% e infecções fúngicas em 1%. Yescarta® não deve ser administrado em pacientes com infecções sistêmicas ativas de significância clínica. Monitore os pacientes em busca de sinais e sintomas de infecção antes e depois da infusão de Yescarta® e trate-os apropriadamente. Administre antimicrobianos profiláticos de acordo com as diretrizes locais.

Neutropenia febril foi observada em 36% dos pacientes com LNH após a infusão de Yescarta® e pode ser concomitante com a SLC. No caso de neutropenia febril, avalie se há infecção e trate com antibióticos de amplo espectro, fluidos e outro cuidado de suporte conforme medicamento suportado.

Em pacientes imunossuprimidos, inclusive aqueles que receberam Yescarta®, houve relato de infecções oportunistas de ameaça à vida ou fatais, entre elas, infecções fúngicas disseminadas (por exemplo, septicemia por *Candida* e infecções por *Aspergillus*) e reativação viral (por exemplo, encefalite pelo vírus da herpes humano tipo 6 (HHV-6) e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) causada pelo vírus JC). A possibilidade de encefalite por HHV-6 e LMP deve ser considerada em pacientes imunossuprimidos com eventos neurológicos, devendo ser realizadas avaliações diagnósticas apropriadas.

Reativação do Vírus da Hepatite B

Tem ocorrido reativação do vírus da Hepatite B (HBV), em alguns casos resultando em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, em pacientes tratados com medicamentos direcionados contra células B, incluindo Yescarta®. Realize testes de triagem para HBV, HCV e HIV e manejo seguindo as diretrizes clínicas antes de coletar células para a fabricação.

Pacientes soropositivos para HBV, HCV, HIV e HTLV

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

Citopenias Prolongadas

Os pacientes podem exibir citopenias por várias semanas depois de quimioterapia de linfodepleção e da infusão de Yescarta®. Ocorreram citopenias Grau 3 ou maior não solucionadas no Dia 30 após a infusão de Yescarta® em 39% de todos os pacientes com LNH e incluíram neutropenia (33%), trombocitopenia (13%) e anemia (8%). Monitore os hemogramas depois da infusão de Yescarta®.

Hipogamaglobulinemia

Podem ocorrer aplasia das células B e hipogamaglobulinemia em pacientes recebendo tratamento com Yescarta®. Hipogamaglobulinemia foi reportada como um evento adverso em 14% de todos os pacientes com LNH. Monitore os níveis de imunoglobulina após a infusão de Yescarta® e trate-os usando precauções de infecção, profilaxia com antibióticos e reposição de imunoglobulina.

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após tratamento com Yescarta®. Não se recomenda vacinação com vacinas virais vivas por, pelo menos, 6 semanas antes do início da quimioterapia de linfodepleção, durante o tratamento de Yescarta®, e até a recuperação imune após o tratamento com Yescarta®.

Malignidades Secundárias

Pacientes tratados com Yescarta® podem desenvolver malignidades secundárias. Monitore malignidades secundárias originárias de célula T durante toda a vida. Caso ocorra uma malignidade secundária de origem de célula T, entre em contato com a Gilead Brasil para obter instruções sobre quais amostras do paciente devem ser coletadas para testes.

Conteúdo de sódio

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Diante da possibilidade de eventos neurológicos, inclusive alteração no estado mental ou convulsões, pacientes recebendo Yescarta® correm risco de ter alteração ou redução da consciência ou coordenação nas 8 semanas após a infusão de Yescarta®. Aconselhe os pacientes a refrear de dirigir e realizar ocupações ou atividades perigosas, como operar maquinário pesado ou potencialmente perigoso, durante o período inicial.

Uso em Populações Especiais

Gravidez

Não há dados disponíveis com o uso de Yescarta® em gestantes. Nenhum estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento animal foi realizado com Yescarta® para avaliar se pode causar danos fetais quando administrado a uma gestante. Não se sabe se Yescarta® tem potencial de ser transferido para o feto. Com base no mecanismo de ação, se as células transdutoras cruzarem a placenta, elas podem causar toxicidade fetal, incluindo linfocitopenia de células B. Portanto, Yescarta® não é recomendado para gestantes, e a gravidez após a infusão Yescarta® deve ser discutida com o médico de tratamento.

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

Lactação

Não há informações sobre a presença de Yescarta® no leite humano, o efeito sobre o bebê lactente e os efeitos sobre a produção de leite. Os benefícios de desenvolvimento e para a saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe por Yescarta® e quaisquer potenciais efeitos adversos sobre o bebê lactente de Yescarta® ou da condição materna subjacente.

Mulheres e Homens em Idade Fértil

Teste de Gravidez

Deve-se verificar o estado de gravidez das mulheres com potencial reprodutivo. Mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Yescarta®.

Anticoncepção

Consulte as informações prescritas para fludarabina e ciclofosfamida para obter informações sobre a necessidade de contracepção eficaz em pacientes que recebem a quimioterapia de linfodepleção.

Não há dados suficientes de exposição para fornecer uma recomendação sobre a duração da contracepção após o tratamento com Yescarta®.

Infertilidade

Não há dados sobre o efeito de Yescarta® na fertilidade.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de Yescarta® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Dos 422 pacientes com LNH que receberam Yescarta® em estudos clínicos, 127 pacientes (30%) tinham 65 anos ou mais. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas de segurança e eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação com Yescarta®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As bolsas Yescarta® devem ser armazenadas em nitrogênio líquido na fase de vapor ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) e Yescarta® deve permanecer congelado até que o paciente esteja pronto para o tratamento para garantir que células autólogas vivas viáveis sejam administradas ao paciente.

A estabilidade de Yescarta® após a conclusão do descongelamento é de até 3 horas a $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$. No entanto, a infusão de Yescarta® deve começar dentro de 30 minutos após a conclusão total do descongelamento.

Yescarta® (xicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

O tempo de infusão de Yescarta® não deve exceder 30 minutos. O produto descongelado não deve ser recongelado.

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

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

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

Características do medicamento

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso autólogo somente. Para uso intravenoso somente.

Posologia

Cada bolsa de infusão única de Yescarta® contém uma suspensão de células T CAR-positivas em aproximadamente 68 mL. A dose alvo é de 2×10^6 células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis.

Cada bolsa de infusão de Yescarta® é embalada individualmente em um cassete de metal. Yescarta® é armazenado em nitrogênio líquido na fase de vapor e fornecido em um transportador de nitrogênio líquido seco.

A identidade do paciente deve equivaler com os identificadores do paciente no cassete e na bolsa de infusão de Yescarta®. Não efetue a infusão de Yescarta® se as informações no rótulo específico para o paciente não equivalerem ao paciente em questão.

Preparando o Paciente para a Infusão de Yescarta®

Antes de iniciar o regime de linfodepleção, confirme se Yescarta® está disponível.

Pré-tratamento

Administrar um regime de quimioterapia de linfodepleção com ciclofosfamida 500 mg/m² e fludarabina 30 mg/m² por via intravenosa no quinto, quarto e terceiro dias antes da infusão de Yescarta®.

Pré-medicação

Administrar paracetamol 650 mg oralmente e difenidramina 12,5 mg intravenosamente ou oralmente aproximadamente 1 hora antes da infusão de Yescarta®.

Considerar o uso de corticosteroide profilático em pacientes após avaliar os potenciais riscos e benefícios (ver item 5. Advertências e Precauções).

Preparação de Yescarta® para Infusão

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Coordenar o tempo de descongelamento e infusão de Yescarta®. Confirmar antecipadamente o tempo de infusão, e ajustar o tempo inicial de descongelamento de Yescarta® de tal modo que estará disponível para infusão quando o paciente estiver pronto.

- Não retirar a bolsa do produto Yescarta® do cassete se as informações no rótulo específico para o paciente não equivalerem ao paciente em questão.
- Assim que a identificação do paciente for confirmada, retirar a bolsa do produto Yescarta® do cassete e verificar se as informações do paciente no rótulo do cassete equivalem ao rótulo da bolsa.
- Antes de descongelar, inspecionar a bolsa do produto em busca de violações na integridade do recipiente, como rompimentos ou rachaduras. Caso a bolsa esteja comprometida, seguir as diretrizes locais (ou ligar para a Gilead Brasil).
- Colocar a bolsa de infusão dentro de uma segunda bolsa estéril de acordo com as diretrizes locais.
- Descongelar Yescarta® a aproximadamente 37°C usando banho-maria ou método de descongelamento a seco até que não exista mais gelo visível na bolsa de infusão. Misturar lentamente o conteúdo da bolsa para dispersar grumos de material celular. Caso haja grumos celulares visíveis, continuar misturando lentamente o conteúdo da bolsa. Grumos pequenos de material celular devem ser dispersos com mistura manual lenta. Não lavar, centrifugar e/ou ressuspender Yescarta® no novo meio antes da infusão.
- Assim que descongelado, Yescarta® pode ser armazenado a temperatura ambiente por até 3 horas.

Administração

- Somente para uso autólogo.
- Certifique-se de que tocilizumabe e equipamento de emergência estejam disponíveis antes da infusão e durante o período de recuperação.
- NÃO usar um filtro de leucodepleção.
- Recomenda-se acesso venoso central para a infusão de Yescarta®.
- Confirmar se a identidade do paciente equivale aos identificadores do paciente na bolsa de infusão de Yescarta®.
- Pré-injetar os tubos com solução salina normal antes da infusão.
- Efetuar a infusão de todo o conteúdo da bolsa de Yescarta® dentro de 30 minutos por gravidade ou usando uma bomba peristáltica. Yescarta® é estável a temperatura ambiente por até 3 horas após o descongelamento.
- Agitar lentamente a bolsa do produto durante a infusão de Yescarta® para prevenir a formação de grumos celulares.
- Após todo o conteúdo da bolsa do produto ter sido infundido, enxaguar os tubos com solução salina normal na mesma velocidade de infusão para garantir que todo o produto seja administrado.

Yescarta® contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas com vetor retroviral incompetente para replicação. Siga as precauções universais e as diretrizes locais de biossegurança sobre manuseio e descarte a fim de evitar possível transmissão de doenças infecciosas.

Monitoramento

- Administrar Yescarta® em um estabelecimento de saúde certificado para infusão de Yescarta®.
- Monitorar os pacientes no mínimo uma vez ao dia durante 10 dias no estabelecimento de saúde certificado para infusão de Yescarta® depois de realizada a infusão, estando atento a sinais e sintomas de SLC e toxicidades neurológicas.
- Instruir os pacientes a permanecerem próximos do estabelecimento de saúde certificado (até 2 horas de distância) para infusão de Yescarta® por pelo menos 4 semanas depois da infusão.

Tratamento de Reações Adversas Graves

Síndrome de Liberação de Citocinas

Identificar a SLC de acordo com a apresentação clínica (ver item 5. Advertências e Precauções). Avaliar e tratar outras causas de febre, hipóxia e hipotensão. Caso haja suspeita de SLC, tratar de acordo com as recomendações da Tabela 6. Os pacientes que apresentarem SLC de Grau 2 ou maior (por exemplo, hipotensão não responsiva a fluidos, ou hipóxia necessitando de oxigenação suplementar) devem ser monitorados com telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Nos pacientes que apresentam SLC grave, considerar realizar um ecocardiograma para avaliar a função cardíaca. No caso de SLC grave ou de ameaça à vida, considerar fornecer terapia de suporte em ambiente de cuidado intensivo.

Tabela 6 Classificação e Orientação de Tratamento da SLC

Grau da SLC ^a	Tocilizumabe	Corticosteroides
<p>Grau 1</p> <p>Os sintomas requerem apenas tratamento sintomático (por exemplo, febre, náusea, fadiga, cefaleia, mialgia, mal-estar).</p>	<p>Se os sintomas (por exemplo, febre) não melhorarem após 24 horas, considerar tratamento como Grau 2.</p>	<p>Se não houver melhora após 3 dias, administrar uma dose de dexametasona 10 mg intravenosamente.</p>
<p>Grau 2</p> <p>Os sintomas requerem e respondem a intervenção moderada.</p> <p>Necessidade por oxigênio inferior a 40% de FiO₂ ou hipotensão responsiva a fluidos ou dose baixa de um vasopressor ou toxicidade de órgão Grau 2^b</p>	<p>Administrar tocilizumabe^c 8 mg/kg intravenosamente ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg).</p> <p>Caso não haja melhora clínica dos sinais e sintomas da SLC depois da primeira dose, repetir tocilizumabe a cada 8 horas conforme a necessidade.</p> <p>Limitar a um máximo de 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p> <p>Se houver melhora, descontinuar tocilizumabe.</p>	<p>Administrar dexametasona 10 mg intravenosamente uma vez ao dia.</p> <p>Se houver melhora, tratar como Grau 1 acima e continuar os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, rapidamente diminuir, se clinicamente apropriado.</p> <p>Se não houver melhora, tratar conforme o grau apropriado abaixo.</p>

<p>Grau 3</p> <p>Os sintomas requerem e respondem a intervenção agressiva.</p> <p>Necessidade por oxigênio maior do que ou igual a 40% de FiO₂ ou hipotensão exigindo alta dose ou múltiplos vasopressores ou</p> <p>Toxicidade de órgão Grau 3 ou transaminite Grau 4.</p>	<p>De acordo com o Grau 2.</p> <p>Se houver melhora, tratar conforme o grau apropriado acima.</p>	<p>Dexametasona 10 mg intravenosamente 3 vezes ao dia.</p> <p>Se houver melhora, tratar como o grau apropriado acima e continuar os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, rapidamente reduzir, se clinicamente apropriado.</p> <p>Se não houver melhora, tratar como Grau 4.</p>
<p>Grau 4</p> <p>Sintomas de ameaça à vida.</p> <p>Necessidade de suporte com ventilador, hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD) ou</p> <p>Toxicidade de órgão Grau 4 (excluindo transaminite).</p>	<p>De acordo com Grau 2.</p> <p>Se houver melhora, tratar conforme o grau apropriado acima.</p>	<p>Administrar metilprednisolona 1000 mg intravenosamente uma vez ao dia por 3 dias.</p> <p>Se houver melhora, tratar como o grau apropriado acima e continuar os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, reduzir, se clinicamente apropriado.</p> <p>Se não houver melhora, considerar metilprednisolona 1000 mg 2-3 vezes por dia ou terapia alternativa.^d</p>

a. Lee et al. 2014.

b. Consultar a Tabela 7 para o tratamento de toxicidade neurológica.

c. Consultar os detalhes da bula de tocilizumabe.

d. A terapia alternativa inclui (entre outras): siltuximabe, ruxolitinibe, ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e timoglobulina (ATG).

Toxicidade Neurológica

Monitorar os pacientes em busca de sinais e sintomas de toxicidades neurológicas/ICANS (Tabela 7). Descartar outras causas de sintomas neurológicos. Os pacientes que apresentarem toxicidades neurológicas/ICANS de Grau 2 ou maior devem ser monitorados com telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Prover terapia de suporte em ambiente de cuidado intensivo para toxicidades neurológicas graves ou de ameaça à vida. Considerar levetiracetam para profilaxia de convulsão para qualquer grau de toxicidades neurológicas.

Tabela 7 Classificação e Orientação de Tratamento da Toxicidade Neurológica/ICANS

Avaliação de Classificação^a	SLC Concomitante	SLC Não Concomitante
Grau 1	Administrar tocilizumabe de acordo com a Tabela 6 para o tratamento de SLC Grau 1. Além disso, administrar uma dose de dexametasona 10 mg intravenosamente. Se não houver melhora após 2 dias, repetir dexametasona 10 mg intravenosamente.	Administrar uma dose de dexametasona 10 mg intravenosamente. Se não houver melhora após 2 dias, repetir dexametasona 10 mg intravenosamente.
	Considerar levetiracetam para profilaxia de convulsão.	
Grau 2	Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 6 para o tratamento de SLC Grau 2. Além disso, administrar dexametasona 10 mg intravenosamente quatro vezes ao dia. Se houver melhora, continue os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, rapidamente reduzir, se clinicamente apropriado. Se não houver melhora, tratar conforme o grau apropriado abaixo.	Administrar dexametasona 10 mg intravenosamente quatro vezes ao dia. Se houver melhora, continue os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, rapidamente reduzir, se clinicamente apropriado. Se não houver melhora, tratar conforme o grau apropriado abaixo.
	Considerar levetiracetam para profilaxia de convulsão.	
Grau 3	Administrar tocilizumabe de acordo com a Tabela 6 para o tratamento de SLC Grau 2. Além disso, administrar metilprednisolona 1000 mg intravenosamente uma vez ao dia. Se houver melhora, tratar como o grau apropriado acima e continue os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, reduzir, se clinicamente apropriado. Se não houver melhora, tratar como Grau 4.	Administrar metilprednisolona 1000 mg intravenosamente uma vez ao dia. Se houver melhora, tratar como o grau apropriado acima e continuar os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, reduzir, se clinicamente apropriado. Se não houver melhora, tratar como Grau 4.
	Considerar levetiracetam para profilaxia de convulsão.	

Avaliação de Classificação ^a	SLC Concomitante	SLC Não Concomitante
Grau 4	Administrar tocilizumabe de acordo com a Tabela 6 para o tratamento de SLC Grau 2. Além disso, administrar metilprednisolona 1000 mg intravenosamente duas vezes ao dia. Se houver melhora, tratar como o grau apropriado acima e continuar os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, reduzir, se clinicamente apropriado. Se não melhorar, considerar 1000 mg de metilprednisolona intravenosamente 3 vezes por dia ou terapia alternativa. ^b	Administre metilprednisolona 1000 mg intravenosamente duas vezes ao dia. Se houver melhora, tratar como o grau apropriado acima e continuar os corticosteroides até que a gravidade seja de Grau 1 ou inferior; em seguida, reduzir, se clinicamente apropriado. Se não melhorar, considerar 1000 mg de metilprednisolona intravenosamente 3 vezes por dia ou terapia alternativa. ^b
	Considerar levetiracetam para profilaxia de convulsão.	

a. Gravidade baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos.

b. A terapia alternativa inclui (entre outras): siltuximabe, ruxolitnibe, ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e timoglobulina (ATG).

Informações para aconselhamento ao paciente

Aconselhe o paciente a ler a bula do paciente aprovada pela ANVISA.

Certifique-se de que os pacientes saibam do risco de falha na fabricação (< 1% em estudos clínicos) de Yescarta®. Em caso de falha na fabricação, uma segunda fabricação de Yescarta® pode ser tentada. Além disso, enquanto o paciente aguarda o produto, pode ser necessária quimioterapia adicional (não linfodepleção) e pode aumentar o risco de eventos adversos durante o período de pré-infusão.

Aconselhe os pacientes a procurar atenção imediata para qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas:

- Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) - Sinais ou sintomas associados à SLC, incluindo febre, calafrios, fadiga, taquicardia, náusea, hipóxia e hipotensão (ver item 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).
- Toxicidades Neurológicas - Sinais ou sintomas associados a eventos neurológicos, incluindo encefalopatia, convulsões, alterações no nível de consciência, distúrbios da fala, tremores e confusão (ver item 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).
- Infecções Graves - Sinais ou sintomas associados à infecção (ver item 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).
- Citopenia Prolongada - Sinais ou sintomas associados à supressão da medula óssea, incluindo neutropenia, anemia, trombocitopenia ou neutropenia febril (ver item 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Aconselhe os pacientes da necessidade de:

- Evitar dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas após a infusão de Yescarta® por pelo menos 8 semanas após a infusão (ver item 5. Advertências e Precauções).
- Passar por monitoramento periódico da contagem sanguínea.

- Entrar em contato com a Gilead Brasil se for diagnosticado com uma malignidade secundária (ver item 5. Advertências e Precauções).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são descritas em outras seções desta bula:

- Síndrome de Liberação de Citocinas (ver item 5. Advertências e Precauções)
- Toxicidades Neurológicas (ver item 5. Advertências e Precauções)
- Reações de Hipersensibilidade (ver item 5. Advertências e Precauções)
- Infecções Graves (ver item 5. Advertências e Precauções)
- Citopenias Prolongadas (ver item 5. Advertências e Precauções)
- Hipogamaglobulinemia (ver item 5. Advertências e Precauções)

Experiência nos Estudos Clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados descritos no item “5. Advertências e Precauções” refletem a exposição a uma única dose de Yescarta® em um estudo aberto, randomizado, com 168 pacientes com LGCB recidivado ou refratário (ZUMA-7) e dois estudos abertos, de braço único com 108 pacientes com LGCB recidivado ou refratário (estudo ZUMA-1) e 146 pacientes com LNHi recidivado ou refratário (incluindo 124 com LF; estudo ZUMA-5).

Linfoma de Grandes Células B Recidivado ou Refratário

ZUMA-7

A segurança de Yescarta® foi avaliada no ZUMA-7, um estudo randomizado, aberto e multicêntrico no qual pacientes com LGCB refratário primário ou primeira recidiva de LGCB receberam Yescarta® (N = 168) ou terapia padrão (N = 168) (ver item 2. Resultados de eficácia). Os pacientes ainda não haviam recebido tratamento para linfoma recidivado ou refratário e eram potenciais candidatos ao TACTH autólogo. O estudo excluiu pacientes que não foram considerados candidatos a transplante ou que apresentavam histórico de distúrbios do SNC (como convulsões ou isquemia cerebrovascular), infecção grave ou descontrolada ou doença autoimune que exigisse imunossupressão sistêmica. O estudo exigiu contagem de neutrófilo absoluta (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$, depuração de creatinina ≥ 60 ml/min, aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) $\leq 2,5$ x valor superior normal e bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dL.

A idade mediana da população de segurança tratada com Yescarta® foi de 59 anos (intervalo: 21 a 80 anos); 62% eram do sexo masculino. O estado de desempenho basal do ECOG foi 0 em 54% dos pacientes e 1 em 46%.

As reações adversas não laboratoriais mais comuns a Yescarta® (incidência $\geq 20\%$) incluíram febre, SLC, fadiga, hipotensão, encefalopatia, taquicardia, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética, náusea, neutropenia febril, calafrios, tosse, infecção por patógeno não especificado, tontura, tremor, diminuição do apetite, edema, hipóxia, dor abdominal, afasia, constipação e vômitos. Reações adversas graves ocorreram em 50% dos pacientes. As reações adversas graves mais comuns ($> 5\%$) incluíram SLC, febre, encefalopatia, hipotensão, infecção por patógeno não especificado e pneumonia. Reações adversas fatais ocorreram em 2% dos pacientes.

As reações adversas não laboratoriais de Grau 3 ou superior mais comuns ($\geq 10\%$) incluíram neutropenia febril, encefalopatia e hipotensão.

Sessenta e sete por cento (112/168) dos pacientes receberam tocilizumabe após a infusão de Yescarta®.

A Tabela 8 resume as reações adversas não laboratoriais selecionadas em pacientes tratados com Yescarta®, e a Tabela 9 resume anormalidades laboratoriais selecionadas de Grau 3 ou 4 novas ou agravadas.

Tabela 8 Reações adversas em ≥ 10% dos pacientes tratados com Yescarta® no ZUMA-7

Reação adversa	Yescarta® N = 168	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou maior (%)
<i>Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático</i>		
Neutropenia febril	31	31
<i>Distúrbios Cardíacos</i>		
Taquicardia ^a	43	2
Arritmia ^b	14	3
<i>Distúrbios Gastrointestinais</i>		
Diarreia ^c	42	3
Náusea	40	2
Dor abdominal ^d	20	4
Constipação	20	0
Vômitos	20	0
Boca seca	10	0
<i>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</i>		
Febre ^e	93	9
Fadiga ^f	52	7
Calafrios	28	1
Edema ^g	23	1
<i>Distúrbios do Sistema Imune</i>		
Síndrome de liberação de citocinas	92	7
Hipogamaglobulinemia	11	0
<i>Infecções e infestações</i>		
Infecções com patógeno inespecífico	25	8
Infecções virais	15	4
Infecções bacterianas	10	5
Infecções fúngicas	10	1
<i>Distúrbios do Metabolismo e Nutricionais</i>		
Redução de apetite	24	4
<i>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</i>		
Dor musculoesquelética ^h	40	1
Disfunção motora ⁱ	15	4
<i>Distúrbios do Sistema Nervoso</i>		
Encefalopatia ^j	46	18
Cefaleia ^k	41	3

Reação adversa	Yescarta® N = 168	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou maior (%)
Tremor	25	1
Tontura ^l	25	4
Afasia	20	7
Neuropatia periférica ^m	11	2
<i>Distúrbios Psiquiátricos</i>		
Insônia ⁿ	13	0
Delírio ^o	12	4
<i>Distúrbios Renais e Urinários</i>		
Insuficiência renal ^p	11	2
<i>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</i>		
Tosse ^q	27	1
Hipóxia	21	9
<i>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</i>		
Erupção cutânea ^r	17	1
<i>Distúrbios Vasculares</i>		
Hipotensão ^s	47	11

Os seguintes eventos também foram contabilizados na incidência de SLC: coagulopatia, taquicardia, arritmia, insuficiência cardíaca, diarreia, náusea, vômito, febre, fadiga, calafrios, edema, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, cefaleia, tremor, tontura, insuficiência renal, tosse, hipóxia, dispneia, derrame pleural, insuficiência respiratória, erupção cutânea, hipotensão e hipertensão.

- a. Taquicardia inclui taquicardia, taquicardia sinusal.
- b. Arritmia inclui arritmia, fibrilação atrial, bradicardia, prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, extrassístoles, bradicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, extrassístoles ventriculares, arritmia ventricular.
- c. Diarreia inclui diarreia, colite.
- d. Dor abdominal inclui dor abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, dispepsia.
- e. Febre inclui pirexia.
- f. Fadiga inclui fadiga, astenia, mal-estar.
- g. Edema inclui edema, edema facial, sobrecarga de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema genital, edema periférico, edema periorbital, edema periférico, edema pulmonar.
- h. Dor musculoesquelética inclui dor musculoesquelética, artralgia, artrite, dor nas costas, dor óssea, dor no flanco, dor na virilha, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca, dor nas extremidades.
- i. Disfunção motora inclui contrações musculares involuntárias, espasmos musculares prolongados, espasmos musculares curtos, fraqueza muscular.
- j. Encefalopatia inclui encefalopatia, alteração do estado de consciência, amnésia, apraxia, bradifrenia, distúrbio cognitivo, estado de confusão, depressão do nível de consciência, perturbação da atenção, disartria, disgrafia, dispraxia, letargia, perda de consciência, comprometimento da memória, comprometimento mental, alterações do estado mental, encefalopatia metabólica, fala lenta, sonolência, encefalopatia tóxica.
- k. Cefaleia inclui cefaleia e cefaleia tensional.
- l. Tontura inclui tontura, tontura postural, pré-síncope, síncope, vertigem.
- m. Neuropatia periférica inclui hipoestesia, radiculopatia lombar, neuropatia periférica, parestesia, paralisia do nervo fibular, ciática.
- a. Insônia inclui insônia e déficit de sono.
- b. Delírio inclui delírio, agitação, delírio, desorientação, alucinação, irritabilidade, inquietação.
- c. Insuficiência renal inclui lesão renal aguda, aumento da creatinina no sangue, doença renal crônica.

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

- d. Tosse inclui tosse, tosse produtiva, síndrome da tosse das vias aéreas superiores.
- e. Erupção inclui erupção cutânea, dermatite, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, erupção medicamentosa, eritema, prurido, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção pruriginosa, urticária.
- f. Hipotensão inclui hipotensão, síndrome de extravazamento capilar, hipotensão ortostática.

Outras reações adversas clinicamente importantes que ocorreram em menos de 10% dos pacientes tratados com Yescarta® incluem as seguintes:

- *Distúrbios do sangue e sistema linfático*: Coagulopatia (9%)
- *Distúrbios cardíacos*: Insuficiência cardíaca (1%)
- *Distúrbios oculares*: Deficiência visual (7%)
- *Infecções e infestações*: Pneumonia (8%), Sepsis (4%)
- *Distúrbios do sistema nervoso*: Ataxia (6%), convulsão (3%), mioclonia (2%), paralisia facial (2%), paresia (2%)
- *Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino*: Dispneia (8%), derrame pleural (6%), insuficiência respiratória (2%)
- *Distúrbios vasculares*: Hipertensão (9%), trombose (7%)

Anormalidades Laboratoriais:

Tabela 9 Anormalidades Laboratoriais Grau 3 ou 4 que Ocorrem em \geq 10% dos Pacientes no ZUMA-7 Após o Tratamento com Yescarta®¹ (N = 168)

Anormalidades Laboratoriais	Yescarta®
	Grau 3 ou 4 (%)
Redução dos leucócitos	95
Redução dos neutrófilos	94
Redução dos linfócitos	94
Redução da hemoglobina	40
Redução das plaquetas	26
Redução do sódio	12
Aumento da glicose	11

¹ Os valores laboratoriais basais foram avaliados antes da quimioterapia linfodepletora.

ZUMA-1

A segurança de Yescarta® foi avaliada no ZUMA-1, estudo no qual 108 pacientes com LBCL recidivados ou refratários receberam células T CAR CD19-positivas com base em uma dose recomendada por peso corpóreo (ver item 2. Resultados de Eficácia). Pacientes com histórico de distúrbios do SNC (como convulsões ou isquemia cerebrovascular) ou doença autoimune necessitando de imunossupressão sistêmica foram inelegíveis. A idade mediana da população de estudo foi de 58 anos (intervalo: 23 a 76 anos); 68% eram homens. O estado de desempenho ECOG foi de 0 em 43% dos pacientes e 1 em 57% dos pacientes.

As reações adversas mais comuns (incidência \geq 20%) incluíram SLC, febre, hipotensão, encefalopatia, taquicardia, fadiga, cefaleia, redução do apetite, calafrios, diarreia, neutropenia febril, infecções com patógeno não especificado, náusea, hipóxia, tremor, tosse, vômito, tontura, constipação e arritmias cardíacas. Reações adversas graves ocorreram em 52% dos pacientes. As reações adversas graves mais comuns (> 2%) incluíram

encefalopatia, febre, infecção pulmonar, neutropenia febril, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, infecção do trato urinário, insuficiência renal, afasia, parada cardíaca, infecção por *Clostridium difficile*, delírio, hipotensão e hipóxia.

As reações mais comuns ($\geq 10\%$) Grau 3 ou maior incluíram neutropenia febril, febre, SLC, encefalopatia, infecções por patógeno não especificado, hipotensão, hipóxia e infecções pulmonares.

Quarenta e cinco por cento (49/108) dos pacientes receberam tocilizumabe após a infusão de Yescarta®.

A Tabela 10 resume as reações adversas não laboratoriais ocorridas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com Yescarta® e a Tabela 11 descreve as anormalidades laboratoriais do Grau 3 ou 4 que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes.

Tabela 10 Resumo das Reações Adversas Observadas em $\geq 10\%$ dos Pacientes Tratados com Yescarta® no ZUMA-1 (N = 108)

Reação Adversa	Qualquer Grau (%)	Grau 3 ou Maior (%)
<i>Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático</i>		
Neutropenia febril	34	31
<i>Distúrbios Cardíacos</i>		
Taquicardia ^a	57	2
Arritmia ^b	23	7
<i>Distúrbios Gastrointestinais</i>		
Diarreia	38	4
Náusea	34	0
Vômitos	26	1
Constipação	23	0
Dor abdominal ^c	14	1
Boca seca	11	0
<i>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</i>		
Febre ^d	86	16
Fadiga ^e	46	3
Calafrios	40	0
Edema ^f	19	1
<i>Distúrbios do Sistema Imune</i>		
Síndrome de liberação de citocinas	94	13
Hipogamaglobulinemia ^g	15	0
<i>Infecções e infestações</i>		
Infecções com patógeno inespecífico	26	16
Infecções virais	16	4
Infecções bacterianas	13	9
<i>Investigações</i>		
Redução de apetite	44	2
Redução de peso	16	0

Desidratação	11	3
<i>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</i>		
Disfunção motora ^h	19	1
Dor na extremidade ⁱ	17	2
Dor nas costas	15	1
Dor muscular	14	1
Artralgia	10	0
<i>Distúrbios do Sistema Nervoso</i>		
Encefalopatia ^j	57	29
Cefaleia ^k	45	1
Tremor	31	2
Tontura ^l	21	1
Afasia ^m	18	6
<i>Distúrbios Psiquiátricos</i>		
Delírio ⁿ	17	6
<i>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</i>		
Hipóxia ^o	32	11
Tosse ^p	30	0
Dispneia ^q	19	3
Derrame pleural	13	2
<i>Distúrbios Renais e Urinários</i>		
Insuficiência renal	12	5
<i>Distúrbios Vasculares</i>		
Hipotensão ^r	57	15
Hipertensão	15	6
Trombose ^s	10	1

Também foram considerados os seguintes eventos na incidência de SLC: taquicardia, arritmia, febre, calafrios, hipóxia, insuficiência renal e hipotensão.

- Taquicardia inclui taquicardia, taquicardia sinusal.
- Arritmia inclui arritmia, fibrilação atrial, *flutter* atrial, bloqueio atrioventricular, bloqueio do ramo direito, prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, extrassístoles, frequência cardíaca irregular, extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, arritmia ventricular, taquicardia ventricular.
- Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior.
- Febre inclui febre, neutropenia febril.
- Fadiga inclui fadiga, mal-estar.
- Edema inclui edema facial, edema generalizado, inchaço local, edema localizado, edema, edema genital, edema periférico, edema periorbital, inchaço periférico, edema escrotal.
- Hipogamaglobulinemia inclui hipogamaglobulinemia, redução de imunoglobulina D no sangue, redução de imunoglobulina G no sangue.
- Disfunção motora inclui espasmos musculares, fraqueza muscular.
- Dor na extremidade inclui dor não especificada de outra forma, dor na extremidade.
- A encefalopatia inclui distúrbio cognitivo, estado de confusão, nível de consciência deprimido, distúrbio na atenção, encefalopatia, hipersônia, leucoencefalopatia, comprometimento da memória, alterações do estado mental, paranoia, sonolência, estupor.
- Cefaleia inclui cefaleia, desconforto na cabeça, cefaleia sinusal, cefaleia pós-procedimento.
- Tontura inclui tontura, pré-síncope, síncope.

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

- m. Afasia inclui afasia, disfasia.
- n. Delírio inclui agitação, delírio, ilusão, desorientação, alucinação, hiperatividade, irritabilidade, inquietação.
- o. Hipóxia inclui hipóxia, redução na saturação de oxigênio.
- p. Tosse inclui tosse, tosse produtiva, síndrome da tosse nas vias aéreas superiores.
- q. Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia, ortopneia, dificuldade respiratória.
- r. Hipotensão inclui hipotensão diastólica, hipotensão, hipotensão ortostática.
- s. Trombose inclui trombose venosa profunda, embolia, embolia venosa, embolia pulmonar, infarto esplênico, trombose venosa esplênica, trombose venosa subclávia, trombose, trombose no dispositivo.

Outras reações adversas clinicamente importantes que ocorreram em menos de 10% dos pacientes tratados com Yescarta® incluem as seguintes:

- *Distúrbios do sangue e sistema linfático*: Coagulopatia (2%)
- *Distúrbios cardíacos*: Insuficiência cardíaca (6%), parada cardíaca (4%)
- *Distúrbios do sistema imunológico*: Linfocitose hemofagocítica/síndrome de ativação de macrófagos (LHHF/SAM) (1%), hipersensibilidade (1%)
- *Infecções e infestações*: Infecções fúngicas (5%)
- *Distúrbios do sistema nervoso*: Ataxia (6%), convulsão (4%), discalculia (2%), mioclonia (2%)
- *Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino*: Edema pulmonar (9%)
- *Distúrbios de pele e tecido subcutâneo*: Erupção cutânea (9%)
- *Distúrbios vasculares*: Síndrome de extravasamento capilar (3%)

Anormalidades Laboratoriais:

Tabela 11 Anormalidades Laboratoriais Grau 3 ou 4 que Ocorrem em \geq 10% dos Pacientes no ZUMA-1 Após o Tratamento com Yescarta® (N = 108)

Anormalidades Laboratoriais	Graus 3 ou 4 (%)
Redução dos linfócitos	96
Redução dos leucócitos	96
Redução dos neutrófilos	92
Redução da hemoglobina	60
Redução das plaquetas	56
Redução do fosfato	52
Redução do sódio	19
Redução da albumina	19
Aumento de bilirrubina direta	14
Aumento de ácido úrico	13
Diminuição do potássio	11

¹ Os valores laboratoriais basais foram avaliados antes da quimioterapia linfodepletora.

A segurança e eficácia de Yescarta® foram avaliadas em duas coortes subsequentes de pacientes com LGCB. A primeira coorte subsequente, aberta, de gestão de segurança no ZUMA-1 avaliou a segurança e a eficácia de Yescarta® com o uso de tocilizumabe e/ou corticosteroide e uso profilático de levetiracetam (750 mg por via oral

ou intravenosa duas vezes ao dia) para SLC ou eventos neurológicos Grau 1 (ver Tabelas 6 e 7). Foi incluído um total de 46 pacientes com LGCB recidivado ou refratário e 41 pacientes tratados com Yescarta®. Dos 5 pacientes restantes que não foram tratados, dois morreram antes de receber Yescarta® e 3 ficaram inelégíveis devido à progressão da doença. Vinte e oito pacientes (68%) tratados com Yescarta® receberam terapia de ponte entre a leucaférese e a quimioterapia de linfodepleção. Trinta e dois pacientes (78%) tratados com Yescarta® receberam tocilizumabe e /ou corticosteroide para SLC e/ou eventos neurológicos. Quinze dos 36 com SLC Grau 1 e 21 dos 24 pacientes com SLC Grau 2 receberam tocilizumabe e/ou corticosteroides. Entre os pacientes que receberam tratamento para SLC Grau 1 ou Grau 2, a maioria (13 de 15 e 19 de 21 pacientes, respectivamente) recebeu tanto tocilizumabe quanto corticosteroides. A maioria dos pacientes recebeu 1 ou 2 doses de cada medicamento. Dez dos 27 pacientes com Grau 1 e 7 dos 15 pacientes com eventos neurológicos de Grau 2 receberam corticosteroides isoladamente ou em combinação com tocilizumabe.

A segunda coorte subsequente, aberta, de gestão de segurança no ZUMA-1 avaliou a segurança e eficácia de Yescarta® com o uso de corticosteroides profiláticos (10 mg de dexametasona por via oral uma vez ao dia por 3 dias, iniciando antes da infusão de Yescarta® no Dia 0) e uso profilático de levetiracetam (750 mg por via oral ou intravenosa) (ver item 5. Advertências e Precauções).

Linfoma Folicular Recidivado ou Refratário

A segurança de Yescarta® foi avaliada no ZUMA-5, estudo que incluiu 146 pacientes com LNHi recidivado ou refratário (124 pacientes com LF e 22 com linfoma da zona marginal) que receberam células T CAR CD19-positivas (ver item 2. Resultados de Eficácia). Pacientes com histórico de distúrbios do SNC ou doença autoimune necessitando de imunossupressão sistêmica foram inelégíveis. A idade mediana foi de 61 anos (intervalo: 34 a 79 anos), 43% eram do sexo feminino, 93% eram brancos, 3% eram negros e 1% eram asiáticos.

As reações adversas não laboratoriais mais comuns (incidência $\geq 20\%$) incluíram febre, SLC, hipotensão, encefalopatia, fadiga, cefaleia, infecções por patógeno não especificado, taquicardia, neutropenia febril, dor musculoesquelética, náusea, tremores, calafrios, diarreia, constipação, apetite diminuído, tosse, vômito, hipóxia, arritmia e tontura. Reações adversas graves ocorreram em 48% dos pacientes. Reações adversas graves em $> 2\%$ dos pacientes incluíram neutropenia febril, encefalopatia, febre, SLC, infecções com patógeno não especificado, pneumonia, hipóxia e hipotensão.

As reações mais comuns ($\geq 10\%$) Grau 3 ou maior incluíram neutropenia febril, encefalopatia e infecções com patógeno não especificado. As reações adversas fatais ocorreram em 1% dos pacientes e incluíram SLC e infecção fúngica.

Cinquenta e um por cento (75/146) dos pacientes receberam tocilizumabe após infusão de Yescarta®.

A Tabela 12 resume as reações adversas, excluindo os termos laboratoriais, ocorridas em pelo menos 10% dos pacientes tratados com Yescarta®, e a Tabela 13 descreve anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 que desenvolveram ou pioraram em pelo menos 10% dos pacientes.

Tabela 12 Resumo das Reações Adversas Observadas em $\geq 10\%$ dos Pacientes Tratados com Yescarta® no ZUMA-5 (N = 146)

Reação Adversa	Qualquer Grau (%)	Grau 3 ou Maior (%)
<i>Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático</i>		
Neutropenia febril ^a	41	41
<i>Distúrbios Cardíacos</i>		
Taquicardia ^b	44	1
Arritmia ^c	21	2
<i>Distúrbios Gastrointestinais</i>		
Náusea	40	0
Diarreia ^d	29	1
Constipação	28	0
Vômitos	24	1
Dor abdominal ^e	16	0
<i>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</i>		
Febre	85	8
Fadiga ^f	49	1
Calafrios	29	0
Edema ^g	13	1
<i>Distúrbios do Sistema Imune</i>		
Síndrome de liberação de citocinas	84	8
Redução das imunoglobulinas ^h	18	1
<i>Infecções e infestações</i>		
Infecções com patógeno inespecífico	45	14
Pneumonia ⁱ	13	8
Infecções fúngicas	12	2
Infecções virais	13	2
<i>Distúrbios Metabólicos e Nutricionais</i>		
Redução de apetite ^j	26	1
<i>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</i>		
Dor musculoesquelética ^k	40	1
Disfunção motora ^l	18	2
<i>Distúrbios do Sistema Nervoso</i>		
Encefalopatia ^m	49	16
Cefaleia	45	1
Tremor	31	1
Tontura ⁿ	20	0
Afasia	14	4
Neuropatia periférica ^o	12	0
Ataxia ^p	10	0

<i>Distúrbios Psiquiátricos</i>		
Delírio ^q	16	5
Insônia	16	0
Transtorno afetivo ^r	10	1
<i>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</i>		
Tosse ^s	25	0
Hipóxia	23	8
Dispneia ^t	12	1
Congestão nasal	10	0
<i>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</i>		
Erupção cutânea ^u	19	3
<i>Distúrbios Vasculares</i>		
Hipotensão ^v	51	4
Hipertensão	13	6
Trombose ^w	12	4

- a. Neutropenia febril inclui neutropenia febril, febre sobreposta com neutropenia.
- b. Taquicardia inclui taquicardia, taquicardia sinusal.
- c. Arritmia inclui fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, arritmia ventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, inversão de ondas T do eletrocardiograma.
- d. Diarreia inclui diarreia, colite, enterite.
- e. Dor abdominal inclui dor abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal, dispepsia, desconforto epigástrico.
- f. Fadiga inclui astenia, fadiga, diminuição da atividade, mal-estar.
- g. Edema inclui edema, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema periférico, inchaço periférico, edema pulmonar, inchaço da face.
- h. A diminuição das imunoglobulinas inclui hipogamaglobulinemia, diminuição de imunoglobulina G no sangue.
- i. Pneumonia inclui pneumonia estreptocócica, pneumonia, infiltração pulmonar. Pneumonia também é resumida em infecções com patógeno inespecífico.
- j. A redução do apetite inclui redução do apetite, hipofagia.
- k. Dor musculoesquelética inclui dor musculoesquelética, artralgia, dor nas costas, dor óssea, dor no flanco, dor na virilha, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, osteoartrite, dor na extremidade.
- l. Disfunção motora inclui disfunção motora, rigidez muscular, espasmos musculares, tensão muscular, fraqueza muscular.
- m. Encefalopatia inclui agrafia, amnésia, afonia, apraxia, síndrome de encefalopatia relacionada a células CAR, distúrbio cognitivo, distúrbio da atenção, disartria, disgrafia, discinesia, encefalopatia, letargia, perda de consciência, comprometimento da memória, sonolência, distúrbio da fala, estado de confusão, alterações de estado mental, efeito imunológico ou neurotoxicidade associada à célula, neurotoxicidade, encefalopatia tóxica.
- n. Tontura inclui tontura, pré-síncope, síncope, vertigem.
- o. Neuropatia periférica inclui alodínia, radiculopatia cervical, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica.
- p. Ataxia inclui ataxia, distúrbio de equilíbrio, distúrbio da marcha, distúrbio vestibular.
- q. Delírio inclui agitação, delírio, alucinação, inquietação.
- r. Transtorno afetivo inclui ansiedade, depressão, comportamento impulsivo, mania, ataque de pânico.
- s. Tosse inclui tosse, tosse produtiva, síndrome da tosse nas vias aéreas superiores.
- t. Dispneia inclui dispneia, dispneia ao esforço.
- u. Erupção cutânea inclui dermatite bolhosa, eritema, prurido, erupção cutânea, erupção macular, erupção cutânea maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, urticária.

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

- v. Hipotensão inclui síndrome de extravasamento capilar, hipotensão, hipoperfusão, hipotensão ortostática.
- w. Trombose inclui trombose venosa profunda, embolia, isquemia periférica, embolia pulmonar, trombose no dispositivo, oclusão vascular, trombose da veia jugular.

Outras reações adversas clinicamente importantes que ocorreram em menos de 10% dos pacientes tratados com Yescarta® incluem as seguintes:

- *Distúrbios do sangue e sistema linfático*: Coagulopatia (6%)
- *Distúrbios cardíacos*: Insuficiência cardíaca (2%)
- *Distúrbios oculares*: Deficiência visual (5%), cegueira (1%)
- *Distúrbios gastrintestinais*: Disfagia (6%)
- *Distúrbios gerais e condições do local da administração*: Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (1%)
- *Infecções e infestações*: Infecções bacterianas (8%), septicemia (2%), infecção por herpesvírus (4%)
- *Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo*: Lesão muscular (1%)
- *Distúrbios do sistema nervoso*: Convulsão (2%), hemiparesia (2%), acidente vascular cerebral isquêmico (1%)
- *Distúrbios renais e urinários*: Insuficiência renal (8%)
- *Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal*: Insuficiência respiratória (1%)
- *Distúrbios vasculares*: Hemorragia (8%)

Anormalidades Laboratoriais:

Tabela 13 Anormalidades Laboratoriais Grau 3 ou 4 que Ocorrem em \geq 10% dos Pacientes no ZUMA-5 Após o Tratamento com Yescarta®¹ (N = 146)

Anormalidades Laboratoriais	Graus 3 ou 4 (%)
Redução dos linfócitos	92
Redução dos leucócitos	
Redução dos neutrófilos	92
Redução das plaquetas	35
Redução da hemoglobina	30
Redução do fosfato	25
Redução do sódio	10
Aumento da glicose	10
Diminuição do cálcio	10

¹ Os valores laboratoriais basais foram avaliados antes da quimioterapia linfodepletora.

Imunogenicidade

Yescarta® tem o potencial de induzir anticorpos antidroga. A imunogenicidade de Yescarta® foi avaliada utilizando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) para a detecção de anticorpos de ligação contra FMC63, o anticorpo originário do CAR anti-CD19. Onze pacientes (4%) testaram positivo para anticorpos anti-FMC63 pré-dose no período basal no ZUMA-7 e ZUMA-1, e um paciente (1%) que teve um resultado de teste negativo no período basal teve um resultado de teste positivo no ELISA após a administração de Yescarta® no

ZUMA-7. No ZUMA-5, 19 pacientes (13%) foram anticorpos positivos no período basal, e 3 pacientes (2%) que apresentaram resultados de teste negativos no período basal tiveram resultados positivos de teste no ELISA após a administração de Yescarta®. Os resultados de um estudo confirmatório baseado em células, aproveitando uma porção extracelular devidamente dobrada e expressa do CAR (ScFv, dobradiça e *linker*) demonstraram que todos os pacientes tratados com Yescarta® que tiveram um resultado positivo no ELISA de triagem eram anticorpos negativos em todos os pontos de tempo testados. Não há evidência de que a cinética de expansão inicial e persistência do Yescarta®, ou a segurança ou eficácia do Yescarta®, tenha sido alterada nesses pacientes.

Experiência Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Yescarta®. Como essas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição a medicamentos.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Edema medular, mielite, quadriplegia, disfagia e estado epiléptico.

Distúrbio do Sistema Imune: Reação relacionada à infusão.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.0929.0013

Produzido por:

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

Importado e Registrado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, Vila São Francisco
São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744

Yescarta® (acicabtageno ciloleucel)



Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

sac@gilead.com

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



BR-AUG2023-CCDS14.0 (ZUMA-7)