

▼ 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 x 10⁸ células dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) é uma imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas dirigidas para o CD19. Para produzir Yescarta, as células T do próprio doente são colhidas e geneticamente modificadas *ex vivo* por transdução retroviral para expressarem um recetor antigénico quimérico (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR) composto por um fragmento murino variável de cadeia única anti-CD19 ligado ao domínio coestimulador CD28 e ao domínio sinalizador CD3-zeta. As células T CAR anti-CD19 positivas viáveis são expandidas e perfundidas de novo no doente, onde podem reconhecer e eliminar as células-alvo que expressem CD19.

2.2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão de Yescarta é específico para um único doente e contém uma dispersão de células -T CAR anti-CD19 em, aproximadamente, 68 ml para uma dose alvo de 2 x 10⁶ células T CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal (intervalo: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ células/kg), com um máximo de 2 x 10⁸ células T CAR anti-CD19.

Excipientes com efeito conhecido

Cada saco de Yescarta contém 300 mg de sódio.

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 grandes células B primário do mediastino (LGCBPM), recidivantes ou refratários após duas 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 Yescarta. Antes da perfusão de Yescarta, deve estar disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização no caso de

síndrome de libertação de citocinas (SLC). O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior.

Posologia

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

Uma dose única de Yescarta contém 2×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (ou um máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg) em aproximadamente 68 ml de dispersão num saco de perfusão.

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

Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária)

- Deve ser administrado um regime de quimioterapia de depleção linfocitária, composto por 500 mg/m^2 de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m^2 de fludarabina por via intravenosa, no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Yescarta.

Pré-medicação

- Recomenda-se a administração de 500 a 1.000 mg de paracetamol por via oral e 12,5 mg a 25 mg de difenidramina por via intravenosa ou oral (ou equivalente), cerca de 1 hora antes da perfusão com Yescarta.
- Não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos, pois estes podem interferir com a atividade de Yescarta.

Monitorização

- Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais ou sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos.
- Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico.
- Os doentes devem ser instruídos a manterem-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)

Não existe experiência clínica em doentes com infeção ativa por VIH, VHB ou VHC.

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.

Idosos

Não são necessários ajustes de dose em doentes com idade ≥ 65 anos. A eficácia foi consistente com a população global de doentes tratados.

Modo de administração

Yescarta destina-se a ser administrado por perfusão intravenosa.

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

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

Este medicamento contém células de sangue humano geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Yescarta deverão tomar as devidas precauções (usar luvas e óculos), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Preparação para a perfusão

- Confirme que a identidade (ID) do doente corresponde aos identificadores do doente indicados na cassete de Yescarta.
- O saco de Yescarta não pode ser removido da cassete metálica se as informações no rótulo específico do doente não corresponderem ao doente pretendido.
- Após a confirmação da ID do doente, remova o saco de Yescarta da cassete metálica.
- Confirme que as informações do doente no rótulo da cassete metálica coincidem com as do rótulo do saco.
- Inspeccione o saco do medicamento para confirmar que a integridade deste não está danificada antes de descongelar. Se o saco estiver danificado, devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana (ou deve contactar imediatamente a *Kite*).
- 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 para dispersar aglomerados de material celular. Caso permaneçam aglomerados celulares visíveis, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar com a mistura manual suave. Yescarta não deve ser lavado, centrifugado e/ou ressuspensão em novos meios antes da perfusão. A descongelação deve demorar 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 deve ser iniciada no período de 30 minutos após o final da descongelação.

Administração

- Apenas para utilização autóloga.
- Deve estar disponível tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de monitorização.
- Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.
- Recomenda-se acesso venoso central para a administração de Yescarta.
- Confirme a ID do doente novamente, devendo corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de Yescarta.
- Antes da perfusão fazer correr na linha solução de cloreto de sódio 0,9% (0,154 mmol de sódio por ml).
- Perfunda a totalidade do conteúdo do saco de Yescarta num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.
- Agite suavemente o saco durante a perfusão de Yescarta para impedir a aglutinação de células.
- Após a perfusão da totalidade do conteúdo do saco, fazer correr na linha solução de cloreto de sódio 0,9% (0,154 mmol de sódio por ml), à mesma velocidade de perfusão, para assegurar que é administrada a totalidade de Yescarta.

Para instruções de manuseamento, exposição acidental e eliminação do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devem ser tidas em consideração as contraindicações da quimioterapia de depleção linfocitária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade de medicamentos de terapia avançada baseados em células. Para assegurar a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número de lote do medicamento administrado e o nome do doente tratado devem ser mantidos por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Gerais

Yescarta destina-se unicamente a utilização autóloga e não pode 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 cassete de Yescarta. A perfusão de Yescarta não deve ser realizada se as informações no rótulo específico do doente não corresponderem ao doente pretendido.

Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos. Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

Aconselhe os doentes a manterem-se nas proximidades de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e a procurarem assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de SLC ou reações adversas neurológicas. Deve ser considerada a monitorização dos sinais vitais e do funcionamento dos órgãos consoante a gravidade da reação.

Motivos para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Yescarta, a perfusão deve 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 ativa de enxerto contra hospedeiro (DEcH).

Testes serológicos

O rastreio de VHB, VHC e VIH deve 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 devem doar sangue, órgãos, tecidos, nem células para transplante.

Doenças concomitantes

Os doentes com doença ativa do 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 sistema nervoso central (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 (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.

Tem de haver, pelo menos, uma dose de tocilizumab por doente no centro para administração antes da perfusão de Yescarta. O centro de tratamento deve ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após a dose anterior.

Monitorize os doentes diariamente em relação a sinais e sintomas de SLC durante, pelo menos, 10 dias após a perfusão numa unidade clínica qualificada. Depois dos primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

Aconselhe os doentes a manterem-se nas proximidades de uma unidade clínica qualificada, durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e a procurarem imediatamente assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas de SLC. 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) devem ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínua. 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 deve 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 devem ser geridos seguindo a abordagem padrão de cuidados ao doente crítico e devem ser consideradas medidas como a ecocardiografia.

O diagnóstico de SLC requer a exclusão de outras causas de resposta inflamatória sistémica, incluindo infeção. No caso de neutropenia febril, avalie a presença de infeção e controle com antibióticos de largo espectro, fluidos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

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, dor de cabeça, mialgia, mal-estar geral).	Se não melhorar após 24 horas, tratar como Grau 2.	N/A

Grau de SLC^a	Tocilizumab	Corticosteroides
<p>Grau 2 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada. Necessidade de oxigénio inferior a 40% de concentração de oxigénio inalado (FiO₂) ou hipotensão que responde a fluidos ou a dose baixa de um vasopressor ou toxicidade orgânica de Grau 2^b.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Gerir conforme Grau 3 se não ocorrer melhoria 24 horas após o início de tocilizumab.</p>
<p>Grau 3 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção agressiva. Necessidade de oxigénio igual ou superior a 40% de FiO₂ ou hipotensão a necessitar de dose elevada/vários vasopressores ou toxicidade orgânica de Grau 3 ou aumento das transaminases de Grau 4.</p>	<p>Conforme Grau 2</p>	<p>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).</p>
<p>Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Necessidade de ventilação mecânica ou hemodiálise venovenosa contínua ou toxicidade orgânica de Grau 4 (excluindo aumento das transaminases).</p>	<p>Conforme Grau 2</p>	<p>Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias; se ocorrer melhoria, gerir como acima indicado.</p> <p>Considerar a utilização de imunossuppressores alternativos, se não ocorrer melhoria ou no caso de agravamento.</p>

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 em doentes tratados com Yescarta, que podem ser fatais ou potencialmente fatais (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de doenças do sistema nervoso central (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 devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas neurológicas (Tabela 2). Os doentes devem ser monitorizados, pelo menos diariamente, durante 10 dias após a perfusão na unidade clínica qualificada para avaliação de sinais e sintomas de toxicidade neurológica. Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, a monitorização dos doentes fica ao critério do médico. Aconselhe os doentes a manterem-se nas proximidades de uma unidade clínica qualificada, durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e a procurarem assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de toxicidade neurológica. Deve ser considerada a monitorização dos sinais vitais e do funcionamento dos órgãos consoante a gravidade da reação.

Os doentes que tiverem toxicidade neurológica de Grau 2 ou superior devem ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínua. Administre terapêutica de suporte em cuidados intensivos nos casos de toxicidade neurológica grave ou potencialmente fatal. Deve ser considerada a administração de anticonvulsivantes não sedativos para a profilaxia de convulsões, 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 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, ruxolitnib, ciclofosfamida, IVIG e ATG.

Infeções e neutropenia febril

Foram observadas muito frequentemente infeções graves em doentes tratados com Yescarta (ver secção 4.8). Os doentes devem 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 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, avalie se existe infecção e trate com antibióticos de largo espectro, fluídos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

Reativação do VHB

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. O rastreio de VHB, VHC e VIH deve ser realizado antes de efetuar a colheita de células para produção de Yescarta.

Citopenias prolongadas

Os doentes podem apresentar citopenias durante várias semanas após a quimioterapia de depleção linfocitária e a perfusão de Yescarta. Ocorreram muito frequentemente citopenias prolongadas de Grau 3 ou superior após a perfusão de Yescarta, incluindo trombocitopenia, neutropenia e anemia. Monitorize a contagem de células sanguíneas 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. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorizados após o tratamento com Yescarta e geridos utilizando medidas preventivas de infecção, antibióticos profiláticos e terapêutica de substituição de imunoglobulina.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas com a perfusão de Yescarta. As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao dimetilsulfóxido (DMSO) ou à gentamicina residual no Yescarta.

Neoplasias malignas secundárias

Os doentes tratados com Yescarta podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Monitorize os doentes ao longo da vida quanto ao aparecimento de neoplasias malignas secundárias. No caso de desenvolvimento de uma neoplasia maligna secundária, contacte a empresa 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 devem ser monitorizados e os acontecimentos tratados de acordo com as orientações padrão.

Tratamento prévio com terapêutica anti-CD19

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.

Excipientes

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.

Está previsto que os doentes se inscrevam num registo e os mesmos serão seguidos no registo com vista a compreender melhor a eficácia e a segurança a longo prazo de Yescarta.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Yescarta.

Vacinas vivas

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Tem de ser verificado o estado de gravidez das mulheres em idade fértil antes de iniciar o tratamento com Yescarta.

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

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 embrionário 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 devem ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Yescarta deve ser discutida com o médico assistente.

Deve 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. As mulheres a amamentar devem ser informadas do risco potencial para a criança amamentada.

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 devem 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 refletem a exposição a Yescarta no ZUMA-1, um estudo de Fase 1/2 no qual 108 doentes com linfoma não Hodgkin (LNH) de células B refratário/recidivante receberam células T CAR positivas com base numa dose recomendada baseada no peso. A mediana da duração do seguimento foi de 27,4 meses.

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram a SLC (93%), encefalopatia (58%) e infeções (39%).

Ocorreram reações adversas graves em 56% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes incluíram: encefalopatia (22%), infeções por agentes patogénicos não especificados (16%), infeções bacterianas (6%), neutropenia febril (6%), infeções virais (5%) e pirexia (5%).

As reações adversas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: encefalopatia (31%), infeções por agentes patogénicos não especificados (19%), SLC (11%), infeção bacteriana (9%), afasia (7%), infeção viral (6%), delírio (6%), hipotensão (6%) e hipertensão (6%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas de ensaios clínicos e da fase pós-comercialização são apresentadas em baixo. 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 ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). 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 Infeções virais Infeções bacterianas
	Frequentes	Infeções fúngicas
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Leucopenia Neutropenia Anemia Trombocitopenia
	Frequentes	Coagulopatia
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas Hipogamaglobulinemia
	Frequentes	Hipersensibilidade Histiocitose hematofágica
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Muito frequentes	Desidratação Diminuição do apetite Hipofosfatemia Hiponatremia Perda de peso

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
	Frequentes	Hipocalcemia Hipoalbuminemia
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Muito frequentes	Delírio Ansiedade
	Frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Encefalopatia Dor de cabeça Tremor Tonturas Afasia
	Frequentes	Ataxia Neuropatia Convulsão Discalculia Mioclonia
	Pouco frequentes	Edema da medula espinal Mielite Tetraplegia
Cardiopatias		
	Muito frequentes	Taquicardia Arritmia
	Frequentes	Paragem cardíaca Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		
	Muito frequentes	Hipotensão Hipertensão
	Frequentes	Trombose Síndrome de transudação capilar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Tosse Dispneia Hipoxia Derrame pleural
	Frequentes	Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Diarreia Náuseas Vómitos Obstipação Dor abdominal Boca seca
	Frequentes	Disfagia*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Frequentes	Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Disfunção motora Dor nas extremidades Dor nas costas Artralgia Dor muscular
Doenças renais e urinárias		
	Frequentes	Insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Fadiga Pirexia Edema Arrepios

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
Exames complementares de diagnóstico		
	Muito frequentes	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase
	Frequentes	Aumento dos níveis de bilirrubina

Apenas estão incluídas na Tabela 3 as citopenias que resultaram em (i) sequelas clínicas novas ou agravamento das mesmas ou (ii) que necessitaram de terapêutica ou (iii) ajuste da terapêutica atual.

* Foi notificada disfagia no contexto de toxicidade neurológica e encefalopatia

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Observou-se a SLC em 93% dos doentes. Onze por cento (11%) dos doentes apresentaram SLC de Grau 3 ou superior (grave, potencialmente fatal e fatal). O tempo mediano até ao início foi de 2 dias (intervalo: entre 1 a 12 dias) e a duração mediana foi de 7 dias (intervalo: entre 2 a 29 dias). Noventa e oito por cento (98%) dos doentes recuperaram da SLC.

Os sinais e sintomas mais frequentes associados a SLC incluíram: pirexia (83%), hipotensão (44%), taquicardia (24%), hipoxia (23%) e arrepios (20%). As reações adversas graves que podem estar associadas a SLC incluíram: insuficiência renal aguda, fibrilação auricular, taquicardia ventricular, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, síndrome de transudação capilar, hipotensão, hipoxia e LHH/SAM. Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Reações adversas neurológicas

Observou-se a ocorrência de reações adversas neurológicas em 67% dos doentes. Trinta e dois por cento (32%) dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 3 ou superior (graves ou potencialmente fatais). O tempo mediano até ao início foi de 5 dias (intervalo: entre 1 a 17 dias). A duração mediana foi de 13 dias (intervalo: entre 1 a 191 dias). A maioria dos doentes recuperaram das reações adversas neurológicas, excetuando 4 doentes que apresentavam reações adversas neurológicas em curso no momento da morte; os óbitos ficaram a dever-se a outras causas.

Os sinais e sintomas mais frequentes associados a reações adversas neurológicas incluíram: encefalopatia (58%), cefaleia (40%), tremor (31%), tonturas (21%), afasia (18%) e delírio (17%). Foram notificadas reações adversas graves em doentes tratados com Yescarta, incluindo encefalopatia (22%), afasia (4%), delírio (4%) e convulsões (1%).

Foram notificadas outras reações adversas neurológicas menos frequentemente em ensaios clínicos, incluindo disfagia (5%), mielite (0,2%) e tetraplegia (0,2%).

Foi notificado edema da medula espinal, em contexto de toxicidade neurológica, na fase pós-comercialização.

Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Neutropenia febril e infeções

Foi observada neutropenia febril em 36% dos doentes após perfusão com Yescarta. Observou-se a ocorrência de infeções em 39% dos doentes no estudo ZUMA-1. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior (graves, potencialmente fatais ou fatais) em 26% dos doentes. Observou-se a ocorrência de infeções por agentes patogénicos não especificados, bacterianos e virais de Grau 3 ou superior em 19%, 9% e 6% dos doentes, respetivamente. As vias respiratórias foram o local de infeção mais frequente. 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 80%, 45% e 40% 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%, 24% e 10% dos doentes, respetivamente. Ocorreu neutropenia, trombocitopenia e anemia de Grau 3 ou superior, presente após o dia 93, em 11%, 7% e 3% dos doentes, respetivamente. Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Hipogamaglobulinemia

No estudo ZUMA-1, observou-se a ocorrência de hipogamaglobulinemia em 16% dos doentes. Cumulativamente, 33 (31%) dos 108 indivíduos tinham recebido terapêutica com imunoglobulina intravenosa no momento da análise aos 24 meses. Ver a secção 4.4 para orientações de controlo.

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. Três doentes apresentaram resultados positivos para anti-FMC63 antes de serem tratados com Yescarta. Não foi discernível o impacto destes anticorpos na eficácia e na segurança.

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 existem dados relacionados com os sinais de sobredosagem com Yescarta.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos; código ATC: **ainda não atribuído**

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

Na fase 2 do estudo ZUMA-1, após a perfusão de Yescarta, foram avaliadas as respostas farmacodinâmicas durante um período de 4 semanas através da medição da elevação transitória dos níveis de citocinas, quimiocinas e outras moléculas no sangue. 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.

Devido aos efeitos *on-target*, *off-tumour* de Yescarta, é previsível um período de aplasia de células B após o tratamento. Entre 73 doentes 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. Não era necessário seguir os doentes após a progressão; por conseguinte, a maioria dos doentes com amostras avaliáveis eram doentes com resposta.

As análises realizadas para identificar associações entre os níveis de citocinas e a incidência de SLC ou acontecimentos neurológicos, demonstraram que níveis mais elevados (valor máximo e AUC a 1 mês) de IL-15 e IL-6 foram associados à ocorrência de reações adversas neurológicas de Grau 3 ou superior e de SLC de Grau 3 ou superior.

Eficácia e segurança clínicas

LDGCB, LGCBPM e LDGCB resultante de linfoma folicular (ZUMA-1)

Num estudo de fase 1/2 aberto, multicêntrico e de braço único, um total de 108 doentes com LNH de células B agressivo refratário ou recidivante foi tratado com Yescarta. A eficácia baseou-se em 101 doentes em fase 2, incluindo LDGCB (N = 77), LGCBPM (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, outros subtipos de LDGCB e linfoma de células B de alto grau (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 sistémica 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 sistémica eram inelegíveis. A duração mediana do seguimento foi de 51,1 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 TCEA	20%	21%
Doentes com Índice de Prognóstico Internacional 3/4	46%	46%
Doentes com estadio de doença III/IV	85%	85%

Yescarta foi administrado como perfusão única na dose-alvo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg após regime de quimioterapia de depleção linfocitária composto por 500 mg/m^2 de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m^2 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 de depleção linfocitária. 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 sobrevivência global mediana não tinham sido alcançadas (Tabela 5). Numa análise aos 36 meses (mediana de seguimento do estudo de 39,1 meses), a sobrevivência global 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 sobrevivência global mediana foi de 25,8 meses, com 43 doentes (44%*) ainda vivos.
* As estimativas de Kaplan-Meier das taxas de SG aos 3 anos e aos 4 anos foram de 47% e 44%, 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 leucaferese (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
Duração da resposta ^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)
Duração da resposta ^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)
Sobrevivência global, 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)

NE, não estimável (não alcançado)

a A duração da resposta foi censurada aquando do TCE para os indivíduos 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. SG refere-se ao tempo desde a data da leucaferese (ITT) ou da perfusão de Yescarta (mITT) até à morte devido a qualquer causa.

SCHOLAR-1

Realizou-se uma análise agrupada, retrospectiva, com dados individuais de doentes dos resultados no LNH agressivo refratário (N = 636) (Crump *et al.*, 2017) para fornecer confirmação da taxa de resposta de controlo pré-especificada de 20% e contexto histórico para interpretação dos resultados do 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 TCEA. 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os níveis máximos (pico) de células T CAR anti-CD19 ocorreram nos primeiros 8 a 15 dias após a perfusão de Yescarta. O nível máximo (pico) mediano de células T CAR anti-CD19 no sangue ($C_{\text{máx.}}$) foi de 38,3 células/ μl (intervalo: 0,8 a 1513,7 células/ μl), que diminuiu para um nível mediano de 2,1 células/ μl após 1 mês (intervalo: 0 a 167,4 células/ μl) e para um nível mediano de 0,4 células/ μl após 3 meses (intervalo: 0 a 28,4 células/ μl) após a perfusão de Yescarta.

A idade (intervalo: 23 a 76 anos) e o sexo não tiveram impacto significativo na AUC e $C_{\text{máx}}$ do Yescarta.

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 $C_{\text{máx.}}$ 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/ μl *versus* 20,2 células/ μl). A $AUC_{\text{Dias } 0-28}$ mediana em doentes com resposta (N = 71) foi 253% do nível correspondente em doentes sem resposta (N = 25) (562,0 dias x células/ μl *versus* 222,0 dias x células/ μl).

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. No mês 3 após perfusão, os níveis de células T CAR anti-CD19 tinham diminuído para perto dos níveis de referência.

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 dos excipientes

CryoStor CS10
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

Yescarta permanece estável durante 1 ano quando conservado congelado em azoto líquido na fase de vapor (≤ -150 °C).

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 deve ser iniciada no período de 30 minutos após a conclusão da descongelação, e o tempo total de perfusão de Yescarta não deve exceder os 30 minutos. O medicamento descongelado não deve ser novamente congelado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Os sacos de Yescarta têm de ser conservados em azoto líquido na fase de vapor (≤ -150 °C) e Yescarta tem de ser conservado congelado até o doente estar pronto para tratamento, de forma a garantir que são administradas células autólogas viáveis ao doente.

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 para o transporte e a eliminação do medicamento

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

Yescarta contém células de sangue humano geneticamente modificadas. Devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana no que diz respeito ao medicamento não utilizado ou resíduos. Todo o material que tenha estado em contacto com Yescarta (resíduos sólidos e líquidos) deve ser manuseado e eliminado de acordo com as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Tem de ser evitada a exposição acidental a Yescarta. Devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana em caso de exposição acidental, que podem incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção do vestuário contaminado. As superfícies de trabalho e os materiais que possam ter estado em contacto com Yescarta têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2021

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