

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GSTCO
Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e
Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO

Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas

Yescarta® (axicabtageno ciloleucel)

Ciclo de Avaliação 2025

Este relatório apresenta informações de domínio público, previamente acordadas entre a Anvisa e a detentora do registro do medicamento no Brasil, não contendo quaisquer dados confidenciais protegidos por tratados internacionais ou legislações nacionais.

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Yescarta® (axicabtageno ciloleucel). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2026. 35p

1. Vigilância Sanitária. 2. Medicamentos 3. Produto de Terapia Avançada.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	6
1.1.	Informações gerais sobre Yescarta®	6
1.2.	Indicações terapêuticas	6
1.3.	Status do registro sanitário no Brasil e em outros países	7
2.	ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS	7
2.1.	Pesquisas clínicas em andamento	7
2.2.	Pesquisas clínicas não intervencionais em andamento	10
2.3.	Pesquisas clínicas não intervencionais no Brasil (em andamento)	11
3.	ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA ACUMULADOS	12
3.1.	Exposição estimada	12
3.1.1.	Exposição cumulativa em ensaios clínicos	12
3.1.2.	Exposição pós-registro (uso comercial)	13
3.2.	Resultados de eficácia das pesquisas clínicas pivotais	13
3.3.	Resultados de eficácia pós-comercialização	16
3.3.1.	KTE-C19-110	16
3.3.2.	KT-EU-471-0117	17
3.3.3.	YES020-011	17
3.4.	Resultados de eficácia pós-comercialização	17
3.4.1.	US Lymphoma CAR T Consortium	17
4.	ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA	18
4.1.	Resumo das preocupações de segurança	18
4.1.1.	Acompanhamento de longo prazo dos ensaios clínicos pivotais	20
4.1.2.	Experiência pós-comercialização com o axicabtageno ciloleucel	23
4.2.	Atualizações de rotulagem em relação à Segurança	24
4.3.	Medidas de minimização de risco para os riscos de reações adversas neurológicas graves e SLC	24
5.	OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES	25

5.1.	Administração do produto	25
5.2.	Erros de medicação	26
5.3.	Rotulagem	26
5.4.	Rastreabilidade.....	27
6.	ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO	27
6.1.	Contexto de Benefício-Risco - Necessidade Médica	27
6.2.	Resumo da análise Benefício-Risco	28
7.	DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL.....	29
8.	CONCLUSÃO.....	29
9.	REFERÊNCIAS	30
10.	APÊNDICE.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pesquisas clínicas em andamento patrocinadas pela empresa	8
Tabela 2. Estudos não intervencionais em andamento em todo o mundo	10
Tabela 3. Exposição cumulativa do participante ao axicabtageno ciloleucel a partir de ensaios clínicos intervencionais, por idade e sexo (até 17 de outubro de 2024).....	13
Tabela 4. Exposição cumulativa do participante ao axicabtageno ciloleucel a partir de ensaios clínicos intervencionais, por grupo racial (até 17 de outubro de 2024).....	13
Tabela 5. Resumo de Segurança conforme o Plano de Gerenciamento de Riscos brasileiro	19
Tabela 6. Medidas adicionais de minimização de risco	24

PREFÁCIO

O relatório apresenta os resultados do monitoramento e da análise técnica conduzidos pela Anvisa sobre o produto de terapia avançada Yescarta[®] (acicabtageno ciloleucel), registrado, no Brasil, em outubro de 2022, sob Termo de Compromisso.

O documento apresenta determinadas informações consolidadas, baseadas em documentos enviados anualmente pela empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA, responsável pelo registro do medicamento de terapia avançada no Brasil, com avaliações de dados de longo prazo do perfil benefício-risco do produto, atualizados até 17 de outubro de 2024.

A abordagem metodológica utilizada para discussão e elaboração do relatório envolveu ciclos críticos e detalhados de avaliação dos Termos de Compromissos, análise de dados de segurança e eficácia obtidos pós-registro em cenário de acompanhamento de pesquisas clínicas e uso comercial, bem como medidas para garantir a transparência e a ampla divulgação dos achados.

O objetivo principal do monitoramento pós-registro é fortalecer o acompanhamento contínuo desses medicamentos especiais de alta complexidade, assegurando que as decisões regulatórias sejam embasadas em evidências robustas e proporcionando maior clareza à sociedade. Este relatório reflete o compromisso da Anvisa em monitorar segurança, eficácia e qualidade de produtos inovadores que visam atuar nas necessidades clínicas não atendidas e tratar doenças raras. O esforço contínuo de análise e acompanhamento contribui para a avaliação de riscos e benefícios por longo prazo, o aprimoramento das práticas regulatórias, o reforço da confiança no uso desses medicamentos inovadores e a promoção de avanços significativos no campo das terapias avançadas no Brasil.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Informações gerais sobre Yescarta®

O axicabtageno ciloleucel, nome comercial do Yescarta®, é um medicamento de terapia avançada, do tipo produto de terapia gênica *ex vivo*. Trata-se de uma imunoterapia autóloga de células T desenvolvida para o tratamento de pacientes com linfomas de células B. A classe farmacológica é a imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas. O axicabtageno ciloleucel é fabricado pela transdução de células T dos próprios pacientes usando um vetor γ -retroviral incompetente para replicação contendo um receptor de antígeno quimérico (CAR) direcionado a CD19, uma proteína expressa na superfície de células B tanto normais quanto malignas. As células T de um paciente, obtidas por aférese, são ativadas e transduzidas com o retrovírus contendo o CAR anti-CD19. As células transduzidas são expandidas, lavadas e criopreservadas para gerar o produto. As células T anti-CD19 CAR-positivas viáveis são infundidas de volta no paciente, no qual podem reconhecer e eliminar as células-alvo B que expressam CD19.

De acordo com bula aprovada do axicabtageno ciloleucel no Brasil, a dose alvo é de 2×10^6 células CAR-T positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de 2×10^8 células CAR-T positivas viáveis. Yescarta® é fornecido em uma bolsa estéril para infusão com um máximo de 2×10^8 células CAR-T positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

As bolsas Yescarta® devem ser armazenadas em nitrogênio líquido na fase de vapor ($\leq 150^\circ\text{C}$) devendo permanecer congelado até que o paciente esteja pronto para o tratamento. Prazo de validade do produto congelado é de 12 meses após a data de fabricação.

Importante descrever que KTE-C19 é a designação inicial do produto Yescarta®, sendo KTE, referente à empresa Kite Pharma, que desenvolveu a terapia C19, referente ao alvo do tratamento, que é o antígeno CD19.

1.2. Indicações terapêuticas

O axicabtageno ciloleucel é aprovado no Brasil para as seguintes indicações:

- Linfoma de Grandes Células B
 - Pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) refratários à quimioimunoterapia de primeira linha ou com recidiva dentro de 12 meses da primeira linha de quimioimunoterapia.
 - Pacientes adultos com LGCB recidivado ou refratário (r/r) após 2 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 (LF).

- Limitações de uso: o axicabtageno ciloleucel não é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central.
- Linfoma Folicular
 - Pacientes adultos com LF recidivado ou refratário após 2 ou mais linhas de terapia sistêmica.

1.3. Status do registro sanitário no Brasil e em outros países

O axicabtageno ciloleucel foi aprovado pela primeira vez nos Estados Unidos (EUA) em 18 de outubro de 2017 e, até 17 de outubro de 2024, está aprovado sob o nome comercial Yescarta® em 41 países, incluindo os EUA, a União Europeia (UE, 27 países), Noruega, Reino Unido, Suíça, Israel, Austrália, Canadá, Brasil, Singapura, Japão e Arábia Saudita. Detalhes na Tabela 8 (Apêndice). Durante o período de cobertura deste relatório, a Coreia do Sul submeteu um pedido de registro para axicabtageno ciloleucel.

2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS

2.1. Pesquisas clínicas em andamento

Nenhum ensaio clínico foi realizado no Brasil até o momento. Uma lista dos ensaios clínicos em andamento até 17 de outubro de 2024, patrocinados pela empresa, incluindo nome do estudo, fase, doença, desenho, população e informações de status, é apresentada na Tabela 1.

Observe que, para todos os ensaios clínicos, os pacientes têm a oportunidade de serem acompanhados por 15 anos. Os ensaios clínicos pivotais são aqueles que buscam demonstrar a eficácia e a segurança de um medicamento para obter a aprovação de seu registro pelas autoridades regulatórias.

Os ensaios clínicos testam possíveis tratamentos em voluntários humanos (também chamados de “participantes”) para determinar se esses tratamentos devem ser aprovados para uso mais amplo na população em geral. Os dados de segurança e eficácia são coletados dos ensaios clínicos seguindo-se um cronograma de avaliações descritos em um protocolo, o qual é preparado antes do início de um determinado estudo. As informações que podem ser coletadas dos ensaios clínicos incluem, mas não são limitadas a informações de triagem para confirmar a elegibilidade para participar do ensaio clínico, eficácia do tratamento e eventos adversos (EAs).

Tabela 1. Pesquisas clínicas em andamento patrocinadas pela empresa

ID do estudo / Nome do estudo / Fase	Título do estudo	Desenho do estudo	População do estudo	Status do estudo ^a
KTE-C19-102 / ZUMA-2 / Fase 2	<i>A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2)</i>	Estudo de Fase 2, multicêntrico e aberto para avaliar a eficácia do KTE-X19 em indivíduos com LCM r/r	Participantes adultos com LCM r/r Os primeiros 10 participantes receberam KTEC19 e todos os outros receberam KTE-X1	Em andamento; não recrutando para axicabtageno ciloleucel
KTE-C19-105 / ZUMA-5 / Fase 2	<i>A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtageno Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>	Estudo de Fase 2, multicêntrico, de braço único e aberto de axicabtageno ciloleucel em indivíduos com LNHi r/r	Participantes adultos com LNHi r/r de células B dos Subtipos histológicos LF ou LZM	Em andamento; não está mais recrutando
KTE-C19-107 / ZUMA-7 / Fase 3	<i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtageno Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)</i>	Estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto para avaliar a eficácia do axicabtageno ciloleucel versus SOCT em indivíduos com LDGCB r/r	Participantes adultos com LDGCB r/r	Em andamento; não está mais recrutando
KT-US-473-0133 / ZUMA22 / Fase 3	<i>A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtageno Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	Estudo de Fase 3, multicêntrico, controlado, randomizado, aberto para avaliar a eficácia do axicabtageno ciloleucel versus SOCT em indivíduos com LF r/r	Participantes adultos com LF r/r	Em andamento
KT-US-484-0136 / ZUMA23 / Fase 3	<i>An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtageno Ciloleucel versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23)</i>	Estudo adaptativo de Fase 3, randomizado, aberto e multicêntrico para comparar a eficácia e a segurança do axicabtageno ciloleucel versus SOCT na primeira linha em indivíduos com LGCB de alto risco	Tratamento de primeira linha de participantes adultos com LGCB de alto risco	Em andamento
KT-US-482-0137 /	<i>A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of</i>	Estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto para avaliar a segurança e	LGCB r/r	Em andamento;

ID do estudo / Nome do estudo / Fase	Título do estudo	Desenho do estudo	População do estudo	Status do estudo ^a
ZUMA24 / Fase 2	<i>Axicabtageno Ciloleucel Concomitant with Prophylactic Steroids in Subjects with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma in the Outpatient Setting</i>	eficácia do axicabtageno ciloleucel em indivíduos com LGCB r/r no ambiente ambulatorial		não está mais recrutando
KT-US-471-0140/ EAP OOS/ Fase 4	<i>Expanded Access Study for the Treatment of Patients with Commercially Out-of-Specification Axicabtageno Ciloleucel</i>	Este estudo está sendo conduzido para fornecer aos indivíduos diagnosticados com uma indicação aprovada para o axicabtageno ciloleucel que, de outra forma, é OOS para liberação comercial	Participantes adultos diagnosticados com uma indicação aprovada	Em andamento
KT-US-982-5968/ Acompanhamento de Longo Prazo (LTFU)	<i>Long-term Follow-up Study for Participants of Kite/Gilead-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells</i>	Estudo de LTFU prospectivo, de indivíduos que receberam uma infusão de células modificadas geneticamente em um estudo intervencionista patrocinado pela Kite.	Malignidades sólidas e hematológicas	Em andamento

Abreviaturas: EAP, programa de acesso expandido; LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; LF, linfoma folicular; LNHi, linfoma não-Hodgkin indolente; LGCB, linfoma de grandes células B; LTFU, acompanhamento de longo prazo; LCM, linfoma de células do manto; LZM, linfoma de zona marginal; OOS, fora de especificação; r/r, recidivado ou refratário; SOCT, terapia padrão

^a Os estudos em andamento são aqueles em que os participantes ainda estão participando ou um relatório final do estudo clínico ainda não foi concluído.

O estudo de acompanhamento de longo prazo, do inglês *Long-Term Follow-Up* (LTFU) (ou seja, o estudo KT-US-982-5968) inclui participantes que receberam uma infusão de um produto de terapia celular avançada fabricado pela Kite (incluindo o axicabtageno ciloleucel) no cenário de ensaio clínico (=estudo pivotal) e são transferidos do estudo pivotal para o estudo LTFU de forma a monitorar a segurança por até 15 anos a partir da infusão inicial.

2.2. Pesquisas clínicas não intervencionais em andamento

O objetivo geral dos estudos não intervencionistas é avaliar a segurança a longo prazo. Os estudos não intervencionistas ou estudos observacionais são um tipo de estudo em que os pacientes ingressam no estudo somente após receberem terapia com o axicabtageno ciloleucel durante os cuidados médicos de rotina. A Tabela 2 fornece uma lista de estudos não intervencionistas exigidos pelas autoridades regulatórias que estão sendo conduzidos em várias regiões do mundo. As descrições/detalhes do estudo podem ser encontrados na Seção 3.3.

Tabela 2. Estudos não intervencionais em andamento em todo o mundo

ID do estudo	Título do estudo	Desenho do estudo / Duração do acompanhamento	População do estudo	Status do estudo
KTE-C19-110	<i>Prospective, Long-Term, Noninterventional, Cohort Study of Recipients of Axicabtageno Ciloleucel for Treatment of Relapsed or Refractory Large Bcell and Follicular Lymphoma</i>	Estudo pós-comercialização, prospectivo, de longo-prazo, coorte não intervencionista, baseado em registro Até 15 anos	Pacientes que receberam o axicabtageno ciloleucel para o tratamento de LGCB r/r e LF em centros participantes nos EUA e Canadá, que consentem em ter dados reportados ao CIBMTR	Em andamento; não está mais recrutando
KT-EU-471-0117	<i>Long-Term, Noninterventional Study of Recipients of Axicabtageno Ciloleucel for Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Primary Mediastinal BCell Lymphoma</i>	Estudo pós-comercialização, de longo prazo, não intervencionista, de coorte baseada em registro Até 15 anos	Pacientes que receberam o axicabtageno ciloleucel para LDGCB r/r, LPMGCB em centros participantes, que consentem em ter dados reportados ao EBMT, e pacientes que receberam o axicabtageno ciloleucel para LDGCB r/r, LPMGCB ou com LF r/r que consentem em ter dados reportados ao CIBMTR estão incluídos neste estudo	Em andamento; não está mais recrutando

ID do estudo	Título do estudo	Desenho do estudo / Duração do acompanhamento	População do estudo	Status do estudo
YES020-011	<i>Post-marketing Database Surveillance of Yescarta- A Cohort Survey Using a Cellular Therapy Registry</i>	Estudo pós-comercialização, de longo prazo, não intervencionista, de coorte baseada em registro Até 9 anos	Receptores de axicabtageno ciloleucel para LDGCB r/r, LPMGCB, LGCB, LCBAG e LF que consentiram para participar da pesquisa nacional DCHCT/JSTCT	Em andamento
KT-BR-471-0906	<i>Long-term, Noninterventional Study of Recipients of Axicabtagene Ciloleucel for Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and FL in Brazil</i>	Estudo pós-comercialização multicêntrico, de longo prazo, não intervencional, de coorte baseada em registro Até 15 anos	Receptores de axicabtageno ciloleucel para tratamento de LBCL r/r e FL no Brasil, dentro da infraestrutura de dados do Registro CIBMTR	Em andamento

Abreviaturas: CIBMTR, *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*; LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; EBMT, *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; LF, linfoma folicular; LCBAG, linfoma de células B de alto grau; JDCHCT, *Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation*; JSTCT, *Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy*; LGCB, linfoma de grandes células B; LPMGCB, linfoma primário do mediastino de grandes células B; r/r, recidivado ou refratário; EUA, Estados Unidos da América.

2.3. Pesquisas clínicas não intervencionais no Brasil (em andamento)

→ *Long-term, Noninterventional Study of Recipients of Axicabtagene Ciloleucel for Treatment of Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma and FL in Brazil (KT BR 471-0906)*

No Brasil, um estudo pós-comercialização, multicêntrico, não intervencionista e baseado em registro observacional, em parceria com a Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO) e o CIBMTR foi aprovado como resultado de um requerimento regulatório da ANVISA para certas terapias avançadas, incluindo o axicabtageno ciloleucel, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 505/2021. Este estudo tem como objetivo capturar os dados de LTFU para pacientes tratados com o axicabtageno ciloleucel no Brasil para avaliar a eficácia e segurança; especificamente, a incidência e gravidade dos EAs, incluindo o risco de malignidades secundárias, síndrome de liberação de citocinas (SLC)(do inglês “*cytokine release syndrome*” (CRS) e toxicidades neurológicas associadas ao axicabtageno ciloleucel.

Este estudo (KT-BR-471-0906) utiliza dados coletados rotineiramente de pacientes tratados com o axicabtageno ciloleucel no Brasil dentro da infraestrutura de dados do Registro CIBMTR.

O envolvimento e o treinamento dos centros no reporte dos dados para o Registro CIBMTR no Brasil serão facilitados pela SBTMO. Os dados serão capturados sistematicamente do momento da infusão de axicabtageno ciloleucel e por até 15 anos de acompanhamento.

3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA ACUMULADOS

3.1. Exposição estimada

Até 17 de outubro de 2024, aproximadamente 22.039 indivíduos foram tratados com o axicabtageno ciloleucel em todo o mundo. Isso inclui cumulativamente 1.046 participantes expostos em ensaios clínicos intervencionais patrocinados pela empresa e 20.993 pacientes expostos no cenário pós-comercialização, incluindo um pequeno número de pacientes tratados com o axicabtageno ciloleucel no Brasil.

3.1.1. Exposição cumulativa em ensaios clínicos

Até 17 de outubro de 2024, 1.046 participantes receberam o axicabtageno ciloleucel em 17 ensaios clínicos patrocinados pela empresa. A exposição cumulativa ao axicabtageno ciloleucel por idade, sexo e grupo racial nos ensaios clínicos intervencionais patrocinados pela empresa são fornecidos na Tabela 3 e na Tabela 4.

Tabela 3. Exposição cumulativa do participante ao axicabtageno ciloleucel a partir de ensaios clínicos intervencionais, por idade e sexo (até 17 de outubro de 2024)

Idade (anos)	Masculino (N = 651)	Feminino (N = 395)	Total (N = 1046)
18 a 65 anos	460	265	725
> 65	191	130	321
Total	651	395	1046

Tabela 4. Exposição cumulativa do participante ao axicabtageno ciloleucel a partir de ensaios clínicos intervencionais, por grupo racial (até 17 de outubro de 2024)

Grupo Racial	Número de participantes (N=1046)
Índio americano ou nativo do Alasca	5
Negro ou afro-americano	39
Nativo havaiano ou de outras ilhas do Pacífico	3
Branco	824
Asiático	66
Outro	80
Não reportado	23
Desconhecido	3
Ausente	3
Total	1046

3.1.2. Exposição pós-registro (uso comercial)

A exposição de pacientes ao axicabtageno ciloleucel comercializado é estimada a partir de dados de vendas e informações recebidas de parceiros de negócios. Ressalta-se que o uso de dados de vendas para estimar a exposição de pacientes pode superestimar seu uso no ambiente comercial, porque nem todos os pacientes podem receber o tratamento.

3.2. Resultados de eficácia das pesquisas clínicas pivotais

Os desfechos de eficácia (p. ex., sobrevida global sustentada e específica da doença [livre de progressão], taxa de resposta global [do inglês, *Overall Response rate* - ORR] e taxa de resposta completa [do inglês, *Complete Response* - CR] são pré-definidos nos protocolos de ensaios clínicos e esses dados de eficácia estão disponíveis na literatura. A seguir encontram-se os resultados de eficácia reportados para os ensaios clínicos patrocinados pela empresa ZUMA-

1, ZUMA-5 e ZUMA-7, que apoiam a continuação do uso do axicabtageno ciloleucel nas indicações aprovadas.

- *ZUMA-1*

Na Fase 2 do ZUMA-1, um estudo multicêntrico, de braço único, para fins de registro, o axicabtageno ciloleucel, terapia autóloga com células CAR-T anti-CD19, demonstrou respostas duradouras por 2 anos em pacientes com LGCB refratário. {Neelapu 2023} Também foram avaliados os resultados no ZUMA-1 após 5 anos de acompanhamento. Os adultos elegíveis receberam quimioterapia de linfodepleção seguida da infusão de axicabtageno ciloleucel (2×10^6 células/kg). A resposta, a sobrevida, a segurança e a farmacocinética avaliadas pelo investigador foram analisadas em pacientes que receberam o tratamento. A taxa de resposta objetiva nos 101 pacientes foi de 83% (taxa de CR de 58%); com um acompanhamento mediano de 63,1 meses. A resposta sustentada foi observada em 31% dos pacientes na data de corte dos dados. A sobrevida global mediana (SG) foi de 25,8 meses e a taxa estimada de SG em 5 anos foi de 42,6%. A sobrevida específica da doença (excluindo mortes não relacionadas à progressão da doença) estimada em 5 anos foi de 51,0%. Não foram observados novos EAs graves ou mortes relacionadas ao axicabtageno ciloleucel após acompanhamento adicional. As células B do sangue periférico foram detectáveis em todos os pacientes avaliáveis em 3 anos, com recuperação de células B policlonais em 91% dos pacientes. As respostas contínuas aos 60 meses foram associadas à expansão precoce das células CAR-T. Em conclusão, esta análise de acompanhamento de 5 anos do ZUMA-1 demonstra uma sobrevida global e específica da doença sustentada, sem novos sinais de segurança em pacientes com LGCB refratário. A aplasia prolongada de células B não foi necessária para respostas duráveis. Esses achados apoiam o potencial curativo do axicabtageno ciloleucel em um subconjunto de pacientes com linfomas agressivos de células B. {Neelapu 2023}

- *ZUMA-5*

O axicabtageno ciloleucel é uma terapia autóloga com células CAR-T anti-CD19 aprovada para LF r/r. A aprovação foi apoiada pelo estudo de Fase 2, multicêntrico e de braço único de axicabtageno ciloleucel, ZUMA-5, para pacientes com LNH_i r/r (N = 104), incluindo LF e LZM. {Neelapu 2024} Na análise primária (mediana de acompanhamento: 17,5 meses), a ORR foi de 92% (taxa de CR: 74%). Aqui são relatados os resultados de longo prazo do ZUMA-5. Pacientes elegíveis com LNH_i r/r

após ≥ 2 linhas de tratamento foram submetidos à leucaférese, seguida de quimioterapia de linfodepleção e infusão de axicabtageno ciloleucel (2×10^6 células CAR-T por kg). O desfecho primário foi ORR, avaliada pelos investigadores em todos os pacientes incluídos (intenção de tratar). Após a mediana de acompanhamento de 41,7 meses em participantes com LF ($n = 127$) e de 31,8 meses em participantes com LZM ($n = 31$), a ORR foi comparável a da análise primária (LF: 94%; LZM: 77%). A mediana da sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 40,2 meses em participantes com LF e não alcançada em participantes com LZM. As medianas de SG não foram alcançadas em nenhum dos grupos de tipos de doença. Os EAs de Grau ≥ 3 de interesse que ocorreram após as análises anteriores foram em grande parte em pacientes tratados recentemente. Os resultados clínicos e farmacocinéticos correlacionaram-se negativamente com a exposição recente à bendamustina e ao alto volume metabólico do tumor. Após 3 anos de acompanhamento do ZUMA-5, o axicabtageno ciloleucel demonstrou respostas duráveis contínuas, com muito poucas recidivas além de 2 anos, e segurança manejável em pacientes com LNHi r/r. {Neelapu 2024}

SCHOLAR-5 é uma coorte internacional de controle externo, projetada para atuar como comparador do estudo ZUMA-5. Em uma análise comparativa entre SCHOLAR-5 e ZUMA-5 (dados de acompanhamento de 3 anos e população por intenção de tratamento), nesta extensão de acompanhamento, o axicabtageno ciloleucel continua demonstrando benefícios clinicamente relevantes em sobrevida quando comparado aos tratamentos historicamente disponíveis para essa população. {Ghione 2024}

- *ZUMA-7*

Em uma análise do desfecho primário deste estudo de Fase 3, os pacientes com LGCB r/r precoce que receberam axicabtageno ciloleucel como tratamento de segunda linha tiveram sobrevida livre de eventos (do inglês, *Event-Free Survival* - EFS) significativamente mais longa do que aqueles que receberam SOCT. {Westin 2023} Neste estudo, os pacientes com LGCB r/r precoce foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber axicabtageno ciloleucel ou SOCT (2 a 3 ciclos de quimioimunoterapia, seguidos de quimioterapia em altas doses com transplante autólogo de células-tronco [auto-SCT] em pacientes que tiveram uma resposta). O desfecho primário foi EFS, e os principais desfechos secundários foram resposta e SG. Aqui são relatados os resultados da análise de SG pré-especificada 5 anos após o primeiro paciente ter

sido randomizado. Um total de 359 pacientes foi submetido à randomização para receber axicabtageno ciloleucel (N = 180 pacientes) ou SOCT (N= 179 pacientes). Em uma mediana de acompanhamento de 47,2 meses, morte foi relatada para 82 pacientes do grupo axicabtageno ciloleucel e para 95 pacientes do grupo SOCT. A SG mediana não foi alcançada no grupo do axicabtageno ciloleucel e foi de 31,1 meses no grupo SOCT; a SG estimada em 4 anos foi de 54,6% e de 46,0%, respectivamente (*hazard ratio* para morte: 0,73; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,54 a 0,98; $p = 0,03$ pelo teste de log-rank bilateral estratificado). Esse aumento da sobrevida com axicabtageno ciloleucel foi observado na população com intenção de tratar, que incluiu 74% dos pacientes com doença refratária primária e outras características de alto risco. A PFS mediana avaliada pelo investigador foi de 14,7 meses no grupo do axicabtageno ciloleucel e de 3,7 meses no grupo SOCT, com percentuais estimados em 4 anos de 41,8% e 24,4%, respectivamente (*hazard ratio*: 0,51; IC 95%: 0,38 a 0,67). Nenhuma nova morte relacionada ao tratamento ocorreu desde a análise primária da EFS. Em uma mediana de acompanhamento de 47,2 meses, o axicabtageno ciloleucel como tratamento de segunda linha para pacientes com LGCB r/r precoce resultou em uma SG significativamente mais longa do que a SOCT. {Westin 2023}

3.3. Resultados de eficácia pós-comercialização

Esta seção fornece resumos de dados de eficácia disponíveis a partir de estudos não intervencionistas exigidos pelas autoridades regulatórias, os quais estão sendo conduzidos em várias regiões do mundo (visão geral na Seção 2.2).

3.3.1. KTE-C19-110

Nos EUA, um estudo pós-comercialização, prospectivo, multicêntrico e não intervencionista está em andamento com o CIBMTR. Este estudo não intervencionista, de longo prazo, baseado em registro foi iniciado para avaliar a segurança a longo prazo do axicabtageno ciloleucel e para avaliar o desenvolvimento de neoplasias subsequentes após o tratamento com o axicabtageno ciloleucel. O estudo tem como objetivo capturar sistematicamente informações do momento da infusão de axicabtageno ciloleucel e por até 15 anos de acompanhamento. Em 17 de outubro de 2024, o recrutamento para as indicações de LGCB e LF havia sido finalizado neste estudo. A eficácia observada do axicabtageno ciloleucel para o tratamento de LGCB r/r e LF r/r no cenário pós-comercialização foi principalmente consistente com as reportadas nas coortes pivotais do ZUMA-1 e no subgrupo do LF do ZUMA-5, respectivamente. Não há alteração no perfil benefício-risco de Yescarta® com base neste relatório.

3.3.2. KT-EU-471-0117

Na Europa, um estudo de segurança pós-autorização está em andamento com o EBMT e com o CIBMTR como parceiros de dados. Este é um estudo não intervencionista, de longo prazo, baseado em registro com pacientes tratados com o axicabtageno ciloleucel para tratamento de LGCB r/r, LPMGCB e LF. O estudo tem como objetivo capturar sistematicamente informações do momento da infusão de axicabtageno ciloleucel e por até 15 anos de acompanhamento. Os resultados de eficácia observados são principalmente consistentes com os reportados nas coortes pivotais do estudo ZUMA-1. É demasiado precoce tirar conclusões sobre a eficácia a longo prazo com base nos dados apresentados no presente relatório.

3.3.3. YES020-011

No Japão, o estudo de vigilância pós-comercialização está em andamento usando dados do registro JDCHCT. Este é um estudo não intervencionista, de longo prazo, baseado em registro com pacientes tratados com o axicabtageno ciloleucel para tratamento de LGCB r/r, LPMGCB, LF transformado e LCBAG. limitado a pacientes sem histórico de tratamento com terapia transfusional de células CAR-T, que tem como alvo o antígeno CD19.

Além dos dados de segurança, o estudo coleta dados de eficácia, incluindo ORR, CR, PR, EFS, PFS e SG. Este estudo de vigilância está em andamento e os resultados são limitados; no entanto, não foram identificadas novas preocupações de segurança.

3.4. Resultados de eficácia pós-comercialização

Esta seção apresenta resumo dos dados de efetividade disponíveis a partir de outros estudos pós-comercialização não intervencionais.

3.4.1. *US Lymphoma CAR T Consortium*

Entre os pacientes que receberam axicabtageno ciloleucel (n=275), a SLP (sobrevida livre de progressão) em 5 anos foi de 29% e a SG (sobrevida global) em 5 anos foi de 40%. A sobrevivida específica para linfoma em 5 anos foi de 53%, com recaídas tardias pouco frequentes. No entanto, a mortalidade não relacionada à recaída (NRM) em 5 anos foi de 16,2%, com mais da metade dos eventos de NRM ocorrendo após 2 anos. Pacientes com 60 anos ou mais apresentaram menor risco de recaída ($P=0,02$), mas maior risco de NRM em comparação com pacientes com menos de 60 anos (*odds ratio* para NRM: 4,5[IC 95%, 2,1 A 10,8]; $P < 0,001$). A NRM tardia ocorreu principalmente devido a infecções e neoplasias malignas subsequentes (SMNs). No total, SMNs ocorreram em 24 pacientes (9%), incluindo neoplasias mieloides relacionadas à terapia (n=15),

tumores sólidos (n=7) e malignidades linfoides não relacionadas (n=2). Conclusão: No cenário de prática clínica, o axicabtageno ciloleucel apresenta desfechos consistentes com aqueles relatados nos ensaios clínicos, com respostas sustentadas e duráveis observadas no período de 5 anos. No entanto, infecções tardias e o desenvolvimento de SMN são questões importantes de sobrevivência que reduzem a sobrevida a longo prazo após a terapia com células CAR-T, particularmente em pacientes idosos. {Jain 2024}

4. ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA

4.1. Resumo das preocupações de segurança

Os dados de ensaios clínicos e de pós-comercialização são revisados continuamente para potenciais novas informações de segurança. Se as informações de segurança forem determinadas como um novo risco ou forem um evento que fornece informações que caracterizam ainda mais um risco existente, propõe-se que as informações sejam adicionadas aos documentos de rotulagem do axicabtageno ciloleucel.

O perfil de segurança do axicabtageno ciloleucel baseia-se na exposição cumulativa de 22.039 indivíduos (1.046 participantes em estudos clínicos e 20.993 pacientes no cenário pós-comercialização) até 17 de outubro de 2024. Os riscos identificados foram estabelecidos para o axicabtageno ciloleucel em ensaios clínicos patrocinados pela empresa, incluindo as Fases 1 e 2 (Coortes 1 e 2; n = 108) do estudo clínico pivotal ZUMA-1, {Locke 2017, Neelapu 2017}, ZUMA-5 {Jacobson 2022} e ZUMA-7. {Locke 2022}. Os riscos identificados estão resumidos na Tabela 5 e estão incluídos na bula do axicabtageno ciloleucel do Brasil.

Consulte a bula aprovada pela ANVISA para obter as informações completas de segurança do axicabtageno ciloleucel, incluindo reações adversas a medicamentos que foram identificadas durante a experiência pós-comercialização. (Bulário eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=109290013>)

Tabela 5. Resumo de Segurança conforme o Plano de Gerenciamento de Riscos brasileiro

Nome do risco	Riscos Importantes Identificados - Declaração sumária dos riscos
Reações adversas neurológicas graves, incluindo edema cerebral	Toxicidades neurológicas (incluindo síndrome de neurotoxicidade associada a células imunoefetoras – ICANS) fatais ou com risco à vida ocorreram após o tratamento com o axicabtageno ciloleucel. Toxicidades neurológicas ocorreram em 78% (330/422) dos pacientes que receberam axicabtageno ciloleucel, incluindo casos de $\geq$ Grau 3 em 25% no cenário de ensaio clínico*. Os eventos neurológicos observados nos estudos clínicos e no cenário pós-comercialização geralmente foram manejáveis e reversíveis, com medidas de cuidados de suporte, administração de corticosteroides e, no contexto de SLC, de tocilizumabe.
Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC)	A SLC ocorreu em 90% (379/422) dos pacientes que receberam o axicabtageno ciloleucel, incluindo SLC $\geq$ Grau 3 (sistema de classificação de Lee) em 9%. A SLC ocorreu em 93% (256/276) dos pacientes, incluindo SLC $\geq$ Grau 3 em 9% no cenário de ensaio clínico. * A SLC observada nos estudos clínicos e no cenário pós-comercialização geralmente foi manejável e reversível, com medidas de cuidados de suporte, administração de corticosteroides e de tocilizumabe.
Citopenias, incluindo anemia aplástica	Os pacientes podem apresentar citopenias por várias semanas após quimioterapia de linfodepleção e infusão de axicabtageno ciloleucel. Citopenias de Grau 3 ou superior não resolvidas até o dia 30 após a infusão de axicabtageno ciloleucel ocorreram em 39% dos pacientes e incluíram neutropenia (33%), trombocitopenia (13%) e anemia (8%) no cenário de ensaio clínico. * Deve-se monitorar as contagens sanguíneas após a infusão de axicabtageno ciloleucel. As citopenias observadas nos estudos clínicos e no cenário pós-comercialização são gerenciadas através de práticas padrão de cuidados.
Infecções	Infecções graves ou com risco à vida ocorreram em pacientes após a infusão de axicabtageno ciloleucel. Infecções (todos os graus) ocorreram em 45% dos pacientes no cenário de ensaio clínico. Infecções de Grau 3 ou superior ocorreram em 17% dos pacientes, incluindo infecções de Grau 3 ou superior com um patógeno não especificado em 12%, infecções bacterianas em 5%, infecções virais em 3% e infecções fúngicas em 1% no cenário de ensaio clínico. O axicabtageno ciloleucel não deve ser administrado a pacientes com infecções sistêmicas ativas clinicamente significativas. * Deve-se monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção antes e após a infusão do axicabtageno ciloleucel e tratar adequadamente. Administrar antimicrobianos profiláticos de acordo com as diretrizes locais.
Hipogamaglobulinemia	A hipogamaglobulinemia foi reportada como uma reação adversa em 14% de todos os pacientes no cenário de ensaio clínico. * Deve-se monitorar os níveis de imunoglobulina após a infusão de axicabtageno ciloleucel e gerenciar com medidas preventivas de infecção, profilaxia antibiótica e reposição de imunoglobulina. A hipogamaglobulinemia observada nos estudos clínicos e no cenário pós-comercialização é gerenciada através de práticas padrão de cuidados.

Nome do risco	Riscos Importantes Identificados - Riscos potenciais importantes
Malignidade secundária de origem de células T	Pacientes tratados com axicabtageno ciloleucel podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Deve-se monitorar o paciente ao longo da vida para malignidades secundárias de origem de células T. No caso de ocorrer uma neoplasia maligna secundária de origem de células T, a Gilead deve ser contatada para a obtenção de instruções sobre a coleta de amostras do paciente para teste. * Com base na análise de todos os dados cumulativos até o momento, não foi estabelecida uma relação causal entre a malignidade secundária de origem de células T e o tratamento com axicabtageno ciloleucel. O perfil benefício-risco do axicabtageno ciloleucel em suas indicações aprovadas continua positivo.

*Axicabtageno ciloleucel - Bula aprovada pela ANVISA (versão 18 de novembro de 2024).

4.1.1. Acompanhamento de longo prazo dos ensaios clínicos pivotais

O perfil de segurança do axicabtageno ciloleucel foi estabelecido pela primeira vez a partir dos dados dos ensaios clínicos pivotais de acordo com o protocolo. Após a conclusão da análise primária do ensaio clínico, os participantes continuam a ser acompanhados para a obtenção de mais informações de segurança, como parte do requisito global de acompanhamento por 15 anos. Dos ensaios clínicos pivotais, o ZUMA-1 foi finalizado e os participantes foram incluídos no estudo de LTFU (KT-US-982-5968). Os dados desta seção correspondem à literatura publicada recentemente e caracterizam dados de acompanhamento de longo prazo do ZUMA-1, ZUMA-5 e ZUMA-7.

- **Segurança do ZUMA-1 – Acompanhamento de 5 anos**

- O perfil de segurança do axicabtageno ciloleucel após 5 anos de acompanhamento foi amplamente consistente com relatórios anteriores. {Locke 2017, Neelapu 2017} A SLC ocorreu em 94 pacientes (93%), com casos de Grau ≥ 3 em 11 pacientes (11%). Eventos neurológicos ocorreram em 65 pacientes (64%), com eventos de Grau ≥ 3 em 30 pacientes (30%). Para o manejo da SLC e/ou dos eventos neurológicos, 43% dos pacientes receberam tocilizumabe e 26% receberam corticosteroides. Não foram reportados novos sinais de segurança em pacientes tratados com axicabtageno ciloleucel (N = 101), e nenhum novo EA grave relacionado ao axicabtageno ciloleucel foi relatado após a análise de 2 anos. As duas citopenias de Grau 3 (anemia e neutropenia)

- relatadas na análise de 2 anos foram resolvidas antes do corte de dados para esta análise. Desde a análise de 2 anos, a terapia com imunoglobulina foi administrada a 3 pacientes (2 para profilaxia e 1 para a diminuição da imunoglobulina G de Grau 2 relacionada ao axicabtageno ciloleucel). Nenhuma malignidade secundária relacionada ao axicabtageno ciloleucel foi relatada até agora no estudo. {Neelapu 2023}
- ***Segurança do ZUMA-5 – Acompanhamento de 3 anos***
 - Não foram observados novos sinais de segurança entre os pacientes tratados com LNH_i desde a análise de 18 meses. {Jacobson 2022}. Os EAs que ocorreram após a análise de 18 meses (data de corte dos dados: 14 de setembro de 2020), incluindo um evento neurológico de Grau 3, 2 infecções de Grau 3 a 4 e 5 citopenias de Grau 3 a 4, ocorreram em grande parte entre pacientes recém incluídos com LZM. Os EAs graves ocorreram em 15 pacientes (10%; 11 pacientes com LF e 4 pacientes com LZM) desde a análise de 18 meses; eventos em 6 desses pacientes foram considerados relacionados ao axicabtageno ciloleucel (3 em pacientes com LF e 3 em pacientes com LZM). Nenhum novo caso de hipogamaglobulinemia de Grau ≥ 3 ocorreu após a data de corte dos dados para a análise primária (12 de março de 2020). Durante o estudo, 50 pacientes com LNH_i (33%) receberam terapia com imunoglobulina. No total, 18 pacientes tiveram segundas malignidades primárias. Nenhum caso de segunda malignidade primária relacionada ao axicabtageno ciloleucel, síndrome de lise tumoral ou retrovírus competente para replicação ocorreu no estudo. {Neelapu 2024}
 - O Entre os pacientes com LNH_i que tiveram citopenias de Grau ≥ 3 no, ou após o, dia 30 da infusão (N = 51), um total de 5 pacientes teve citopenias presentes 12 meses após a infusão e 4 pacientes tiveram citopenias 24 meses após a infusão. Não foram observadas correlações entre o volume metabólico total do tumor basal e a SLC de Grau ≥ 3 ou eventos neurológicos, possivelmente devido à baixa incidência de toxicidades de Grau ≥ 3 . No total, 39 mortes ocorreram no ZUMA- 5, das quais 19 foram relacionadas ao linfoma, conforme avaliado pelos investigadores (15 por complicações do linfoma subjacente e 4 por causa de EAs relacionados ao

tratamento do estudo em pacientes com LF). Entre os pacientes tratados, 8 morreram por causa de um EA e 5 morreram devido a uma segunda malignidade primária (não relacionada ao axicabtageno ciloleucel). Após a data de corte dos dados da análise prévia, os óbitos por EAs considerados relacionados ao axicabtageno ciloleucel incluíram 1 por pneumonia devido à COVID-19 em um paciente com LF e 1 por leucoencefalopatia multifocal progressiva em um paciente com LF. {Neelapu 2024}

- ***Segurança do ZUMA-7 – Acompanhamento de 5 anos***

- No acompanhamento de 5 anos, não ocorreram alterações nos eventos adversos graves relacionados ao tratamento ou nos eventos adversos fatais relacionados ao tratamento desde o relatório de 2 anos. {Locke 2022}. Desde o início do estudo, cânceres novos ou secundários foram reportados em 11 pacientes (8 no grupo do axicabtageno ciloleucel e 3 no grupo da SOCT, incluindo 1 paciente com 2 novos cânceres). Não foram relatados casos de infecção por retrovírus competente para replicação. {Westin 2023}.
- Infecções de qualquer grau foram relatadas em 76 pacientes (44,7%) no grupo do axicabtageno ciloleucel e em 53 pacientes (31,5%) no grupo da SOCT. Infecções de Grau 3 ou superior foram relatadas em 28 pacientes (16,5%) no grupo do axicabtageno ciloleucel e em 20 pacientes (11,9%) no grupo da SOCT. {Westin 2023}.
- A aplasia de células B (células B indetectáveis) ocorreu em 62,3% dos pacientes em 3 meses e em 22,6% dos pacientes em 24 meses após a infusão destes no grupo do axicabtageno ciloleucel, os quais foram avaliados quanto aos níveis de células B nesses momentos. A recuperação das células B foi observada ao longo do tempo, com ampla variabilidade entre pacientes. Os níveis medianos de células B estavam no limite inferior de quantificação ou abaixo dele (0,017%) até 6 meses após a infusão, e começaram a aumentar aos 9 meses, o que coincidiu com o desaparecimento ou níveis muito baixos de células CAR-T no sangue (mediana, aproximadamente, de 0,1 células por milímetro cúbico em 9 meses). {Westin 2023}.

- Hipogamaglobulinemia foi relatada em 11,2% dos pacientes no grupo do axicabtageno ciloleucel e em 0,6% dos pacientes no grupo da SOCT. Hipogamaglobulinemia prolongada (ou seja, ≥ 6 meses após a infusão de axicabtageno ciloleucel) foi relatada em 10 pacientes (5,9%). A terapia com imunoglobulina intravenosa foi administrada a critério do investigador em 28 pacientes (16,5%) no grupo do axicabtageno ciloleucel. Citopenia prolongada (ou seja, ≥ 6 meses após o início da terapia definitiva) de Grau 3 ou superior foi relatada em 8 pacientes (4,7%) no grupo do axicabtageno ciloleucel, incluindo 6 pacientes (3,5%) com neutropenia prolongada e 2 pacientes (1,2%) com anemia prolongada. Entre os 62 pacientes submetidos a HDT-ASCT, de acordo com o protocolo, no grupo da SOCT, 1 (1,6%) apresentou trombocitopenia de Grau 3 ou superior pelo menos 6 meses após o início da terapia definitiva. Nenhum novo caso de SLC ou eventos neurológicos foi reportado em nenhum dos grupos do estudo desde a análise primária da EFS. {Westin 2023}

4.1.2. Experiência pós-comercialização com o axicabtageno ciloleucel

As seguintes reações adversas, que fornecem mais detalhes sobre os riscos previamente identificados, foram identificadas durante o uso pós-aprovação do axicabtageno ciloleucel. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Distúrbios do sistema nervoso - edema da medula espinhal, mielite, tetraplegia, disfagia e estado epiléptico.
- Distúrbios do Sistema Imunológico - reação relacionada à infusão.
- Distúrbios vasculares – hemorragia – hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia intracraniana, choque hemorrágico, hemorragia, cistite hemorrágica, hemorragia subaracnoide. (esta reação adversa ao medicamento [ADR] foi adicionada à bula brasileira em novembro de 2024.

Não foram reportadas novas informações de segurança nos estudos não intervencionistas, pós-comercialização, baseados em registros e em andamento KTE-C19-110, KT-EU- 471-0117

e YES020-011. Os resultados de segurança desses estudos são consistentes com o perfil de benefício-risco conhecido do Yescarta®.

No total, as informações de segurança obtidas a partir dos ensaios clínicos pivotais são consistentes com as informações de segurança do cenário pós-comercialização, e a avaliação geral de benefício-risco do axicabtageno ciloleucel permanece positiva quando utilizado nas indicações aprovadas.

4.2. Atualizações de rotulagem em relação à Segurança

A Gilead, a Kite e as autoridades regulatórias em todo o mundo continuam monitorando os riscos potenciais e o perfil de benefício-risco do axicabtageno ciloleucel. Devido ao risco potencial de malignidade secundária de origem de células T após a administração de CAR-T, houve alterações na rotulagem dos produtos CAR-T na China, nos EUA, Japão, UE, Arábia Saudita, Reino Unido, Singapura e Suíça, incluindo a rotulagem do axicabtageno ciloleucel.

Além disso, o perfil de segurança central de Yescarta® foi atualizado para incluir a hemorragia como nova reação adversa pós-comercialização.

4.3. Medidas de minimização de risco para os riscos de reações adversas neurológicas graves e SLC

Para mitigar os riscos de reações adversas neurológicas graves e SLC, o Plano de Gerenciamento de Riscos (RMP) inclui 3 medidas adicionais de minimização de riscos: material educacional do profissional de saúde (*Healthcare Professional Education Material* - HCP), um cartão de alerta do paciente e um programa de acesso restrito.

Tabela 6. Medidas adicionais de minimização de risco

Medida de minimização de risco	Mensagens-chave
Material educativo do HCP	→ Identificação, gerenciamento e monitoramento de reações adversas neurológicas graves e SLC. → Necessidade de ter acesso a 2 doses de tocilizumabe por paciente para a infusão dentro de 2 horas após a infusão do axicabtageno ciloleucel, se necessário, para tratamento de SLC. → Notificação de EAs.
Cartão de alerta do paciente	→ Identificação dos sintomas de reações adversas neurológicas graves e SLC. → Necessidade de carregar o cartão o tempo todo e mostrá-lo a qualquer outro HCP.
Programa de acesso restrito	→ O programa de acesso restrito tem como alvo os centros nos quais o axicabtageno ciloleucel será administrado. → O processo de qualificação do local incluirá as seguintes etapas: introdução aos principais processos do axicabtageno ciloleucel (ou seja, envio de pedidos de células,

coleta e envio de aférese, recebimento, manuseio e armazenamento do produto final), treinamento do HCP nas medidas adicionais de minimização de risco e monitoramento contínuo de conformidade.

Abreviaturas: EA, evento adverso; SLC, síndrome de liberação de citocinas; HCP, profissional de saúde.

Uma pesquisa feita com os prescritores da UE (Estudo KT-EU-471-0116) avaliou o conhecimento e a compreensão dos riscos da SLC e das reações adversas neurológicas graves, bem como o manuseio e administração do medicamento. A pesquisa foi lançada em 23 de julho de 2020 e encerrada em 29 de dezembro de 2020. O relatório final do estudo clínico foi apresentado à EMA em 24 de junho de 2021. Os resultados do estudo indicaram conhecimento adequado sobre a identificação e tratamento da SLC e das reações adversas neurológicas graves. O Comitê de Medicamentos para Uso Humano aprovou os resultados em 24 de fevereiro de 2022, e este compromisso de farmacovigilância foi retirado do RMP da UE.

Nos EUA, testes quantitativos de conhecimento, atitudes e comportamento dos profissionais de saúde (Estudo KT-US-982-6155) avaliaram o nível de conhecimento dos profissionais de saúde sobre os riscos associados ao axicabtageno ciloleucel e como identificar e tratar a SLC e reações adversas neurológicas graves, conforme descrito no programa de Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy* - REMS). O relatório de avaliação da pesquisa “HCP Knowledge-Attitude- Behavior” mostrou que os entrevistados obtiveram taxas de resposta corretas em relação às principais mensagens de risco. Em março de 2024, a FDA solicitou a modificação do programa REMS para o axicabtageno ciloleucel para remover a exigência de que os profissionais de saúde que prescrevem, dispensam ou administram o axicabtageno ciloleucel sejam treinados no gerenciamento da SLC e toxicidades neurológicas, para minimizar a carga sobre o sistema de saúde. Em junho de 2025, a REMS foi eliminada por completo.

Em conjunto, os resultados demonstraram a eficácia da rotina e das medidas adicionais de minimização de riscos.

5. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES

5.1. Administração do produto

Cada lote de axicabtageno ciloleucel (ou seja, o lote único fabricado a partir das células T individuais de um paciente) é testado para garantir que todas as especificações sejam atendidas antes que o lote seja liberado para a administração. Tal como todas as terapias gênicas e celulares, em circunstâncias excepcionais, o lote do axicabtageno ciloleucel pode ser identificado como

fora de especificação (*Out of Specification* - OOS), o que significa que não cumpre com todas as especificações estabelecidas no dossiê do produto. O lote ainda pode ser liberado se for considerado necessário para o paciente. No caso de um produto OOS, o fabricante deve fornecer ao médico responsável sua avaliação dos riscos. O médico responsável deve decidir se aceita ou não o produto para um paciente específico, levando em consideração a relação benefício-risco para o paciente, incluindo as circunstâncias individuais do paciente, opções alternativas de tratamento e o desvio da OOS. A confirmação do médico responsável em aceitar o produto OOS deve ser registrada pelo fabricante. O fornecimento de produtos OOS segue procedimentos específicos que variam conforme o país ou região, de acordo com os requisitos definidos pela Autoridade Reguladora local. No Brasil, esse procedimento excepcional é regulamentado pela Instrução Normativa (IN) nº 270, de 2023, da Anvisa.

Até o momento, em todo o mundo, não houve achados de segurança relacionados à administração do produto e não houve relatos de uma administração de produto que não tenha sido bem-sucedida devido a um problema de administração. Até o momento, todos os pacientes brasileiros receberam o axicabtageno ciloleucel dentro das especificações aprovadas.

5.2. Erros de medicação

Nenhum novo padrão de erros de medicação foi identificado e nenhum achado de segurança significativo foi identificado após uma revisão dos erros de medicação recebidos até o momento.

5.3. Rotulagem

Em 2024, a Gilead e a Kite receberam algumas solicitações de autoridades regulatórias para atualizar a bula local do axicabtageno ciloleucel, para incluir informações sobre o risco de malignidade secundária de origem de células T após a administração do axicabtageno ciloleucel.

Até outubro de 2024, a solicitação havia sido feita pela FDA (EUA), EMA (Europa), pela Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (Japão), da Arábia Saudita, Singapura, Israel, Suíça e China.

O SmPC para a UE, Austrália e Reino Unido foi atualizado para reduzir o período de monitoramento diário de 10 para 7 dias após a infusão.

Para todos os países, o perfil de segurança central de Yescarta® foi atualizado para incluir hemorragia como uma nova reação adversa pós-comercialização.

5.4. Rastreabilidade

A Kite possui processos e controles para garantir a rastreabilidade desde a coleta da aférese até a infusão do produto final no paciente. Além disso, a rastreabilidade é um critério crítico que é avaliado e exigido para que um hospital seja qualificado para administrar o axicabtageno ciloleucel.

6. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO

6.1. Contexto de Benefício-Risco - Necessidade Médica

- *Linfoma de grandes células B*

O linfoma não-Hodgkin (LNH) compreende um grupo heterogêneo de cânceres originados principalmente em linfócitos B e, em menor grau, em linfócitos T e células “natural killer”. O LNH é a neoplasia hematológica mais prevalente e é o sétimo novo câncer mais comum, respondendo por 4% de todos os novos casos de câncer e por 3% das mortes relacionadas ao câncer nos EUA {*American Cancer Society* 2020, Howlader 2020}. Na Europa, o LNH é o 12º novo câncer mais comum, respondendo por 3% de todos os novos casos de câncer e por 3% das mortes relacionadas ao câncer {*World Health Organization (WHO)* 2020}. No Brasil, o LNH é o 14º novo câncer mais comum, representando 1,8% de todos os novos casos de câncer e 1,9% das mortes relacionadas ao câncer. {*International agency for Research in Cancer (IARC)* 2024}

O LGCB é um subconjunto agressivo do LNH de células B, representando 30% a 40% dos casos de LNH {Chaganti 2016, Morton 2006, Sehn 2015}. O subtipo mais comum do LGCB é o LDGCB (incluindo LDGCB sem outra especificação), que é responsável por mais de 80% dos casos de LGCB {Sehn 2021}. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) introduziu o LCBAG como uma nova categoria de LGCB {Swerdlow 2016}. O LCBAG representa até 13% dos casos de LGCB {Rosenwald 2019, Willenbacher 2020}.

- *Linfoma não-Hodgkin indolente*

Os LNHis compreendem, aproximadamente, um terço de todos os linfomas malignos {Gribben 2007}. Sua apresentação é tipicamente insidiosa, com linfadenopatia de crescimento lento, organomegalia e citopenias {Freedman 2018, Gribben 2007, Tan 2013}. Enquanto os LNHis de Estágios I e II são curáveis com radioterapia, os LNHis avançados são considerados incuráveis, a menos que sejam tratados com transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os LNHis são subdivididos por histologia. O LF, o LNHi mais frequentemente relatado, representa,

aproximadamente, 22% de todos os linfomas não-Hodgkin (LNHs) {*The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project* 1997}, com uma incidência de 3,5 novos casos por 100.000 pessoas nos EUA {Howlader 2019} e 2,18 novos casos por 100.000 pessoas entre os países da EU {Sant 2010}. O LZM compreende um subgrupo heterogêneo de LNHis, que coletivamente representam, aproximadamente, de 8% a 10% dos LNHis, que coletivamente representam, aproximadamente, de 8% a 10% dos LNHis {Teixeira Mendes 2017, *The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project* 1997}, com uma taxa de incidência de 2,2 novos casos por 100.000 pessoas nos EUA {Howlader 2019}. A taxa de incidência do LZM nos países da UE varia de 0,58 a 2,8 novos casos por 100.000 pessoas {Ekberg 2020, Kuper-Hommel 2013, Le Guyader-Peyrou 2016, Luminari 2007}.

6.2. Resumo da análise Benefício-Risco

Quando a quimioimunoterapia de primeira linha falhou para pacientes com LGCB, a SOCT antes da terapia CAR-T era administrar regimes de quimioimunoterapia de resgate, seguidos de quimioterapia de alta dose (HDT). Muitos pacientes, mesmo que elegíveis a receber o HDT-ASCT quando a quimioterapia de resgate é iniciada, não podem ser submetidos ao HDT-ASCT por motivos que incluem doença resistente à quimioterapia de resgate, toxicidades emergentes do tratamento ou incapacidade de mobilizar células CD34+. O axicabtageno ciloleucel representa uma importante opção de segunda linha de tratamento para pacientes adultos com LGCB r/r, dada a superioridade estatística e clinicamente significativa na EFS em comparação com a SOCT (tempo mediano de EFS 4 vezes maior e taxa de EFS 2,5 vezes maior em 2 anos), dobrando a taxa de CR e quase 3 vezes a porcentagem de pacientes recebendo tratamento definitivo (94% versus 36%, respectivamente). Em uma mediana de acompanhamento de 47,2 meses, o axicabtageno ciloleucel como segunda linha de tratamento para pacientes com LGCB r/r precoce resultou em uma SG significativamente mais longa do que a SOCT (54,6% versus 46,0%, respectivamente; *hazard ratio* para morte: 0,73; IC 95%: 0,54 a 0,98; $p = 0,03$), apesar de 57% dos pacientes no braço da SOCT receber imunoterapia celular subsequente fora do protocolo devido à progressão da doença ou falta de resposta. A análise atualizada de 5 anos das coortes pivotais do ZUMA-1 demonstra durabilidade contínua da resposta e sobrevida no longo prazo em pacientes com LGCB refratário após 2 linhas de tratamento. Em 5 anos, a SG estimada foi de 43% entre todos os pacientes que receberam tratamento e 64% entre aqueles que obtiveram uma CR. É importante ressaltar que a taxa de sobrevida específica da doença em 5 anos foi de 51%, apoiando o potencial curativo do axicabtageno ciloleucel em uma proporção substancial de pacientes. {Neelapu 2023}

Com o perfil de segurança manejável do axicabtageno ciloleucel e nenhum novo sinal de segurança identificado na segunda linha, o mecanismo de ação independente da sensibilidade à quimioterapia e os desfechos relatados pelo paciente pré-especificados mostrando diferença estatística e clinicamente significativa a favor do axicabtageno ciloleucel em comparação com a SOCT, os resultados do ZUMA-7 demonstram que o axicabtageno ciloleucel tem um perfil de benefício-risco convincente como segunda linha de tratamento para o LGCB r/r, uma nova opção terapêutica com potencial de mudar a prática clínica.

O axicabtageno ciloleucel também tem demonstrado um perfil de benefício-risco positivo contínuo e oferece uma opção de tratamento eficaz para pacientes com LNHi r/r, incluindo os subtipos LF e LZM. Por exemplo, os 3 anos de desfecho de longo prazo do ZUMA-5 mostrou que a alta ORR foi comparável à análise primária do ZUMA-1. A PFS mediana foi de 40,2 meses em participantes com LF e ainda não alcançada em participantes com LZM. As medianas de SG não foram alcançadas em nenhum dos subtipos da doença. {Neelapu 2024} Os resultados com outras terapias não CAR-T disponíveis são discretos para pacientes que têm LNHi r/r. {Dada 2019, Denlinger 2018, Dreyling 2017, Evens 2013, Fenske 2013, Freedman 2018, Gopal 2014, Lunning 2016, McLaughlin 1998, Robinson 2013, Sehn 2016, Sindel 2019, Zucca 2020}.

7. DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL

O acesso ao axicabtageno ciloleucel só é possível em um hospital que tenha passado por processos de qualificação e treinamento. Isto assegura que o HCP e as instalações são capazes de fornecer o material de aférese inicial, são preparados para lidar com o produto e para tratar pacientes com o axicabtageno ciloleucel. Uma lista atualizada de hospitais qualificados no Brasil para administrar o axicabtageno ciloleucel está disponível em: <https://www.gilead.com/global-operations/south-america/brazil/portuguese-translation>.

8. CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados pela empresa Gilead, provenientes de pesquisas clínicas de longo prazo e estudos observacionais pós-registro com pacientes tratados com Yescarta® (axicabtageno ciloleucel), o balanço benefício-risco do produto permanece favorável e inalterado. As evidências continuam a demonstrar a eficácia significativa do tratamento, com

respostas duráveis e melhorias na sobrevida global de pacientes com linfoma B de grandes células refratário ou recidivado.

A importância de manter o monitoramento de dados de longo prazo no período pós-comercialização é reforçada, com foco especial nos eventos adversos graves. Este acompanhamento é essencial para a identificação precoce de potenciais sinais de segurança e para a avaliação contínua da eficácia sustentada em diferentes subgrupos de pacientes, particularmente considerando a complexidade e os custos envolvidos no tratamento com terapias CAR-T.

Os avanços alcançados na redução de recidivas e em outros marcos clínicos são significativos. Entretanto, é fundamental que protocolos robustos e farmacovigilância sejam implementados, garantindo que a introdução e o uso do produto no mercado brasileiro atendam aos mais altos padrões de segurança e eficácia. Além disso, a qualificação de centros e profissionais especializados no manejo de toxicidades associadas ao tratamento, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e os eventos neurológicos, deve ser uma prioridade.

Finalmente, a ampliação do acesso à terapia deve ser planejada, garantindo que os pacientes elegíveis possam se beneficiar desta inovação terapêutica de maneira segura e eficaz.

9. REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Facts & Figures*. 2020.

CHAGANTI, S.; ILLIDGE, T.; BARRINGTON, S.; MCKAY, P.; LINTON, K.; CWYNARSKI, K.; et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174 (1):43-56.

DADA, R. Diagnosis and Management of Follicular Lymphoma: A Comprehensive Review. *Eur J Haematol* 2019;1-12.

DENLINGER, N. M.; EPPERLA, N.; WILLIAM, B. M. Management of Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma: Focus on Ibrutinib. *Cancer management and research* 2018;10:615-24.

DREYLING, M.; SANTORO, A.; MOLLIKA, L.; LEPPA, S.; FOLLOWS, G. A.; LENZ, G.; et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35 (35):3898-905.

EKBERG, S.; K, E. S.; GLIMELIUS, I.; NILSSON-EHLE, H.; GOLDKUHL, C.; LEWERIN, C.; et al. Trends in the Prevalence, Incidence and Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes During the 21st Century - A Swedish Lymphoma Register Study. *Br J Haematol* 2020.

EVENS, A. M.; VANDERPLAS, A.; LACASCE, A. S.; CROSBY, A. L.; NADEMANEE, A. P.; KAMINSKI, M. S.; et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119 (20):3662-71.

FENSKE, T. S. Why is Stem Cell Transplant so Underused in Follicular Lymphoma? *The ASCO Post*. Published: 25 July 2013. Available at: <http://www.ascopost.com/issues/july-25-2013/why-is-stem-cell-transplant-so-underused-in-follicular-lymphoma/>. Accessed 08 October, 2018.

FREEDMAN, A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2018;93 (2):296-305.

GHIONE, P.; PALOMBA, M. L.; RAY, M. D.; LIMBRICK-OLDFIELD, E. H.; OWEN, J.; KANTERS, S.; et al. A Comparison of 3-Year Follow-up of ZUMA-5 (Axicabtagene Ciloleucel) With SCHOLAR-5 in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2024;24 (5):191-201.

GOPAL, A. K.; KAHL, B. S.; DE VOS, S.; WAGNER-JOHNSTON, N. D.; SCHUSTER, S. J.; JURCZAK, W. J.; et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370 (11):1008-18.

GRIBBEN, J. G. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007;109 (11):4617-26.

HOWLADER, N.; NOONE, A. M.; KRAPCHO, M.; MILLER, D.; BREST, A.; YU, M.; et al. Table 19.26 All Lymphoid Neoplasms With Detailed Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, SEER Incidence Rates and Annual Percent Change by Age at Diagnosis, All Races, Both Sexes, 2007-2016 in SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April. 2019.

HOWLADER, N.; NOONE, A. M.; KRAPCHO, M.; MILLER, D.; BREST, A.; YU, M.; et al. Table 1.1 Estimated New Cancer Cases and Deaths for 2020 All Races, By Sex. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH IN CANCER (IARC); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Brazil. Source: *Globocan 2022*. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-factsheet.pdf>. Accessed: 08 November 2024. Last Updated: 02 August. 2024.

JACOBSON, C. A.; CHAVEZ, J. C.; SEHGAL, A. R.; WILLIAM, B. M.; MUNOZ, J.; SALLES, G.; et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23 (1):91-103.

JAIN, M. D.; SPIEGEL, J. Y.; NASTOUPIL, L. J.; TAMARRESIS, J.; GHOBADI, A.; et al. Five-Year Follow-Up of Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2024.

KUPER-HOMMEL, M. J.; VAN DE SCHANS, S. A.; VREUGDENHIL, G.; VAN KRIEKEN, J. H.; COEBERGH, J. W. Trends in Incidence, Therapy and Outcome of Localized Nodal and Extranodal Marginal Zone Lymphomas: Declining Incidence and Inferior Outcome for Gastrointestinal Sites. *Leuk Lymphoma* 2013;54 (9):1891-7.

LE GUYADER-PEYROU, S.; BELOT, A.; MAYNADIE, M.; BINDER-FOUCARD, F.; REMONTET, L.; TROUSSARD, X.; et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 2016;64 (2):103-12.

LOCKE, F. L.; MIKLOS, D. B.; JACOBSON, C. A.; PERALES, M. A.; KERSTEN, M. J.; OLUWOLE, O. O.; et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma [Main Article + Supplementary Appendix]. *N Engl J Med* 2021;386 (7):640-54, 1-56.

LOCKE, F. L.; NEELAPU, S. S.; BARTLETT, N. L.; SIDDIQI, T.; CHAVEZ, J. C.; HOSING, C. M.; et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther* 2017;25 (1):285-95.

LUMINARI, S.; CESARETTI, M.; RASHID, I.; MAMMI, C.; MONTANINI, A.; BARBOLINI, E.; et al. Incidence, Clinical Characteristics and Survival of Malignant Lymphomas: A Population-Based Study from a Cancer Registry in Northern Italy. *Hematol Oncol* 2007;25:189-97.

LUNNING, M. A.; MIGLIACCI, J. C.; HILDEN, P.; DEVLIN, S. M.; CASTRO-MALASPINA, H.; GIRALT, S.; et al. The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapsed and refractory follicular lymphoma with priorremission duration of ≤ 12 months. *Br J Haematol* 2016;173 (2):260-4.

LM; WANG, S. S.; DEVESA, S. S.; HARTGE, P.; WEISENBURGER, D. D.; LINET, M. S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107 (1):265-76.

NEELAPU, S. S.; CHAVEZ, J. C.; SEHGAL, A. R.; EPPERLA, N.; ULRICKSON, M.; BACHY, E.; et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 2024;143 (6):496-506.

NEELAPU, S. S.; JACOBSON, C. A.; GHOBADI, A.; MIKLOS, D. B.; LEKAKIS, L. J.; OLUWOLE, O. O.; et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023;141 (19):2307-15.

NEELAPU, S. S.; LOCKE, F. L.; BARTLETT, N. L.; LEKAKIS, L. J.; MIKLOS, D. B.; JACOBSON, C. A.; et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377 (26):2531-44.

ROBINSON, S. P.; CANALS, C.; LUANG, J. J.; TILLY, H.; CRAWLEY, C.; CAHN, J. Y.; et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48 (11):1409-14.

ROSENWALD, A.; BENS, S.; ADVANI, R.; BARRANS, S.; COPIE-BERGMAN, C.; ELSENSOHN, M. H.; et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37 (35):3359-68.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; TEREANU, C.; DE ANGELIS, R.; CAPOCACCIA, R.; VISSER, O.; et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116 (19):3724-34.

SEHN, L. H.; CHUA, N.; MAYER, J.; DUECK, G.; TRNENY, M.; BOUABDALLAH, K.; et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximabrefractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17 (8):1081-93.

SEHN, L. H.; GASCOYNE, R. D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015;125 (1):22-32.

SEHN, L. H.; SALLES, G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384 (9):842-58.

SINDEL, A.; AL-JUHAISHI, T.; YAZBECK, V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:90.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; PILERI, S. A.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; SIEBERT, R.; et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127 (20):2375-90.

TAN, D.; HORNING, S. J.; HOPPE, R. T.; LEVY, R.; ROSENBERG, S. A.; SIGAL, B. M.; et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013;122 (6):981-7.

TEIXEIRA MENDES, L. S.; WOTHERSPOON, A. Marginal Zone Lymphoma: Associated Autoimmunity and Auto-Immune Disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30:65-76.

THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;89 (11):3909-18.

WESTIN, J. R.; OLUWOLE, O. O.; KERSTEN, M. J.; MIKLOS, D. B.; PERALES, M. A.; GHOBADI, A.; et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2023 (2301665):1-10.

WILLENBACHER, E.; WILLENBACHER, W.; WEGER, R.; DOMINIK, W.; MANZL, C.; BRUNNER, A. Patients with double/triple copy number gains on C-MYC, BCL2, and/or BCL6 treated with standard chemotherapy have a similarly poor prognosis than those with highgrade B cell lymphoma with C-MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements: a single-center experience on a consecutive cohort of large B cell lymphomas. *Annals of hematology* 2020;99 (9):2125-32.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Europe Fact Sheets. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>. November. 2020.

ZUCCA, E.; ARCAINI, L.; BUSKE, C.; JOHNSON, P. W.; PONZONI, M.; RADERER, M.; et al. Marginal Zone Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2020;31 (1):17-29.

10. APÊNDICE

Tabela 8. Status Mundial do Registro: Yescarta® (Nome Genérico: axicabtageno ciloleucel)

País	Tratamento do linfoma difuso de grandes células B e linfoma primário do mediastino de grandes células B	Tratamento do linfoma folicular
	Status atual do registro	Status atual do registro
Áustria	Aprovado	Aprovado
Bélgica	Aprovado	Aprovado
Bulgária	Aprovado	Aprovado
Croácia	Aprovado	Aprovado
Chipre	Aprovado	Aprovado
República Tcheca	Aprovado	Aprovado
Dinamarca	Aprovado	Aprovado
Estônia	Aprovado	Aprovado
Finlândia	Aprovado	Aprovado
França	Aprovado	Aprovado
Alemanha	Aprovado	Aprovado
Grécia	Aprovado	Aprovado

Hungria	Aprovado	Aprovado
Islândia	Aprovado	Aprovado
Irlanda	Aprovado	Aprovado
Itália	Aprovado	Aprovado
Letônia	Aprovado	Aprovado
Liechtenstein	Aprovado	Aprovado
Lituânia	Aprovado	Aprovado
Luxemburgo	Aprovado	Aprovado
Malta	Aprovado	Aprovado
Países Baixos	Aprovado	Aprovado
Noruega	Aprovado	Aprovado
Polônia	Aprovado	Aprovado
Portugal	Aprovado	Aprovado
Romênia	Aprovado	Aprovado
Eslováquia	Aprovado	Aprovado
Eslovênia	Aprovado	Aprovado
Espanha	Aprovado	Aprovado
Suécia	Aprovado	Aprovado
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Aprovado	Aprovado
Austrália	Aprovado	Aprovado
Brasil	Aprovado	Aprovado
Canadá	Aprovado	Aprovado
Grã-Bretanha (Inglaterra, País de Gales, Escócia)	Aprovado	Aprovado
Israel	Aprovado	Aprovado
Japão	Aprovado	Não aplicável
Arábia Saudita	Aprovado	Aprovado
Cingapura	Aprovado	Não aplicável
Suíça	Aprovado	Aprovado
Estados Unidos	Aprovado	Aprovado