



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Segunda Diretoria

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

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GSTCO

CARTA DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

YESCARTA® (axicabtageno ciloleucel)

Agosto de 2024

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	3
1.1. Epidemiologia e Características Gerais	3
1.2. Tratamento Padrão	5
2. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO	6
2.1. Nome, composição e apresentações comerciais registradas	6
2.2. Informações Gerais do Produto	7
2.3. Indicação terapêutica:	7
2.4. Cuidados especiais	7
3. DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA	8
3.1. Componentes Ativos	8
3.1.1. Vetor retroviral	8
3.1.2. Axicabtageno ciloleucel	11
3.1.3. Produto final.....	13
4. DADOS DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	16
4.1. Aspectos não clínicos	16
4.1.1. Farmacodinâmica não clínica:.....	16
4.1.2. Farmacocinética não clínica:.....	18
4.1.3. Estudos de Toxicologia:.....	19
4.2. Aspectos clínicos	20
4.2.1. Farmacologia Clínica:.....	21
4.2.2. Eficácia Clínica:.....	24
4.2.3. Segurança Clínica:	28
4.2.4. Populações especiais	31
5. AVALIAÇÃO DE RISCO E BENEFÍCIO	32
6. DO REGISTRO NO BRASIL	34
6.1. Termo de compromisso	35
6.2. Certificação de BPF	35
6.3. Informação da CTNBIO (autorização do OGM)	36
7. REFERÊNCIAS	36

1. CONTEXTO

Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os Linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios linfoproliferativos originários de linfócitos B, linfócitos T ou Células Natural Killer (NK). Os subtipos de LNH são categorizados pelas características das células do linfoma, incluindo sua aparência, a presença de proteínas na superfície das células e suas características genéticas.

Os linfomas agressivos representam cerca de 60% de todos os casos de LNH.

O **linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)** é uma forma agressiva de linfoma não Hodgkin. Caracteriza-se pela proliferação de células B grandes e indiferenciadas, frequentemente de aspecto variável sob o microscópio, com núcleos grandes e nucléolos proeminentes. Essas células frequentemente infiltram difusamente os tecidos, resultando em uma ampla variedade de apresentações clínicas e padrões de disseminação. O **linfoma de células B de alto grau (LCBAG)** é uma das categorias que engloba subtipos agressivos de linfomas de células B. Este tipo de linfoma é caracterizado por células B grandes e indiferenciadas com alta taxa de proliferação. O **linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGCBPM)** é uma forma rara de linfoma que se origina no mediastino, comumente apresentando-se como uma massa tumoral nessa região. As células neoplásicas são de origem B, com características morfológicas e imunofenotípicas semelhantes ao LDGCB, com características clínicas e moleculares distintas. A transformação do **linfoma folicular (LF)** é um diagnóstico morfológico baseado na demonstração de linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) em um paciente que foi diagnosticado como portador de linfoma folicular, consecutiva ou concomitantemente. O linfoma folicular (LF) é um subtipo de linfoma não Hodgkin de baixo grau, caracterizado por uma proliferação lenta de células B malignas na linfa folicular nos gânglios linfáticos.

1.1. Epidemiologia e Características Gerais

O LNH é a malignidade hematológica mais prevalente e o sétimo câncer novo mais comum entre homens e mulheres, respondendo por 4% de todos os novos casos de câncer e 3% das mortes relacionadas ao câncer. LDGCB é o tipo mais comum de NHL, representando 30-40% de todos os casos, responsável por aproximadamente 31% de todos os LNH's nos países ocidentais e 37% dos tumores de células B em todo o mundo. Foram estimados em todo o

mundo 544.352 casos novos e 259.793 mortes em 2020. As estimativas brasileiras de casos novos de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin para o triênio 2020-2022 apontaram a ocorrência de 14.670 casos entre homens e mulheres de todas as faixas etárias. Há um risco estimado de 6,31 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,07 para cada 100 mil mulheres no Brasil. A taxa de incidência de LDGCB foi de 3,44/100.000 na União Europeia (UE) em 2014. A idade mediana na apresentação é de 70 anos; entretanto, pode ocorrer em qualquer idade, com incidência ligeiramente maior em homens. A probabilidade de ter LDGCB aumenta com a idade, de 0,13% e 0,09% antes dos 29 anos para 1,77% e 1,4% após os 70 anos em homens e mulheres, respectivamente. Nos Estados Unidos, esse fato fica bem evidente quando se observa o percentual da doença por faixa etária; o risco de desenvolver a doença aumenta em até seis vezes em homens, e sete vezes em mulheres em idade acima dos 70 anos. LGCBBPM constitui aproximadamente 2% a 4% de todos os linfomas não-Hodgkin (cerca de 6% dos linfomas difusos de grandes células B). Esta doença afeta principalmente adultos jovens (idade média de 35 anos), predominantemente mulheres (relação mulher/homem 1,7- 2/1).

Para a grande maioria dos pacientes, a etiologia do LDGCB é desconhecida. Fatores que potencialmente conferem maior risco incluem imunossupressão (incluindo AIDS e etiologias iatrogênicas no cenário de transplante ou doenças autoimunes), radiação ultravioleta, pesticidas, tinturas de cabelo e dieta. Inicialmente, a classificação do linfoma não-Hodgkin era baseada na morfologia, mas os avanços da imunologia e da biologia molecular permitiram a introdução de uma classificação biológica para essas doenças. DLBCL surge de células B maduras em diferentes estágios de diferenciação. Diversas mutações gênicas promovem alterações nas células B, alterando a expressão gênica e promovendo uma transformação neoplásica. Durante a formação dos linfócitos B, após a emigração da medula óssea, ocorre sua migração para os tecidos linfoides secundários, onde são expostos aos antígenos específicos, desencadeando o desenvolvimento dos folículos secundários. Nesse contexto, surge uma fase dependente de antígeno do desenvolvimento de células B. No centro germinativo do folículo secundário, os linfócitos sofrem diferenciação em centroblastos, caracterizados por alta taxa de proliferação, acompanhada por mutações somáticas frequentes e contínuas nos genes da cadeia variável de imunoglobulinas. Essas mutações promovem a maturação e a diferenciação subsequente em centrócitos, plasmócitos ou células B de memória. As vias moleculares envolvidas nesse processo podem levar à ativação de oncogenes, como BCL2, BCL6 e MYC, e à inativação de genes supressores de tumor, como p53 e INK4, além de outros fatores de transcrição importantes, como OCT-1 e OCT-2. O antígeno humano CD19 é uma glicoproteína transmembranar de 95 kd pertencente à superfamília das imunoglobulinas.

Classificado como uma proteína transmembranar tipo I, o CD19 é um biomarcador crítico para células B normais e neoplásicas, bem como para células dendríticas foliculares. Ele desempenha um papel crucial no estabelecimento de limiares intrínsecos de sinalização de células B, modulando a sinalização independente e dependente do receptor de células B, como componente dominante de um complexo multimolecular na superfície das células B maduras, juntamente com CD21, CD81 (TAPA-1) e CD225.

Os linfomas difusos de grandes células apresentam manifestações clínicas variáveis, dependendo do local afetado. Esses tumores crescem rapidamente, formando massas que causam sintomas ao infiltrar tecidos ou obstruir órgãos. Os sintomas podem incluir aumento de linfonodos ou órgãos, febre, suores noturnos, perda de peso, que em conjunto são descritos como sintomas B, além de prurido generalizado, anorexia, edema do pé, fadiga e falta de ar.

O diagnóstico é realizado em laboratório especializado, por meio de biópsia de excisão cirúrgica, permitindo avaliação morfológica e molecular. O LDGCB, um subtipo agressivo, tem sobrevida média de menos de 1 ano sem tratamento. A transformação do linfoma folicular em LDGCB indica prognóstico desfavorável, com sobrevida média de 1 a 2 anos. Pacientes com LDGCB agressivo recidivante/refratário têm resultados ruins, com apenas 10% tendo sobrevida a longo prazo. O benefício é limitado a pacientes com doença sensível à quimioterapia, que podem prosseguir para terapia autóloga de transplante de células-tronco. Aqueles com doença refratária têm baixas taxas de resposta à terapia subsequente e curta sobrevida global. Resultados desfavoráveis são observados em pacientes com recidiva da doença, mas inelegíveis para terapia de transplante de células-tronco. Isso se deve a várias razões, como resposta inadequada à terapia, falha na mobilização de células-tronco ou comorbidades.

1.2. Tratamento Padrão

O tratamento padrão de primeira linha para LNH agressivo de células B é o regime de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (do inglês, CHOP) em combinação com um anticorpo monoclonal anti-CD20 (mAb), como rituximabe, mas apenas cerca de 40% dos pacientes alcançam remissão de longo prazo. Para pacientes com recaídas ou refratários, a terapia de segunda linha com rituximabe e platina, seguida de transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas (CTHA), é comum, mas apenas metade dos que respondem à terapia de resgate são elegíveis para transplante, resultando em baixas taxas de sobrevida a longo prazo. Estudos mostram que a resposta à quimioterapia de segunda linha em pacientes

refratários é baixa, variando de 0 a 23%, e a doença refratária primária é um fator de risco significativo para falha no tratamento de segunda linha. A recidiva precoce após transplante é um prognóstico adverso, com taxas de sobrevivência significativamente menores comparadas àquelas com recidiva tardia após transplante. Pacientes inelegíveis para transplante têm uma sobrevida menor, e as terapias anteriormente disponíveis em terceira linha não mostram melhorias significativas na sobrevida em comparação ao transplante ou tratamentos de segunda linha. Os pacientes com LNH de células B agressivo recidivante/refratário que não são elegíveis para transplantes enfrentam taxas uniformemente baixas de sobrevida e uma necessidade clínica não atendida de novas estratégias de tratamento. Assim, os dados da literatura indicam que no atual paradigma de tratamento, onde praticamente todos os pacientes receberão rituximabe e uma antraciclina como terapia de primeira linha, aqueles que são refratários a qualquer linha de terapia, aqueles que são elegíveis a transplante em 2ª linha mas que apresentam recidiva antes de 12 meses do término do tratamento anterior, aqueles que não são elegíveis para proceder ao transplante após a recidiva, e aqueles que recidivaram logo após o transplante têm taxas de sobrevida uniformemente baixas e sem opções curativas. Diante dos dados observados nota-se que há uma clara necessidade médica não atendida que garante novas estratégias de tratamento para esses pacientes.

2. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

2.1. Nome, composição e apresentações comerciais registradas

Nome do produto: YESCARTA®

a) Componentes ativos:

- ✓ **Células transduzidas** (axicabtageno ciloleucl)

Consiste em células T autólogas geneticamente modificadas *ex vivo* por meio de transdução com vetor retroviral para expressar o anti-CD19 CD28/CD3ζ CAR para direcionar ao antígeno CD19 na superfície celular de células B malignas.

- ✓ **Vetor retroviral** PG13-CD19-H3

- #### b) Excipientes:
- Cryostor® CS10 (dimetilsulfoxido-DMSO), cloreto de sódio e albumina humana sérica.

- c) **Apresentação registrada:** Yescarta® é fornecido em 1 bolsa estéril com um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis, em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

2.2. Informações Gerais do Produto

O Yescarta® (axicabtageno ciloleucel) é uma categoria especial de medicamento, classificado na categoria regulatória de produto de terapia avançada, do tipo terapia gênica *ex vivo*. Este produto promove tipo de imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao antígeno CD-19, sendo preparado a partir das células mononucleares do sangue periférico do paciente, que são obtidas através de procedimento padrão de leucaférese. As células mononucleares são enriquecidas com células T e geneticamente modificadas *ex vivo* por transdução com um vetor viral para expressar um receptor quimérico de antígeno (CAR, na sigla em inglês, *chimeric antigen receptor*) contendo um domínio direcionado ao anti-CD19. Essas células CAR T tem a capacidade de identificar e matar as células que expressam o receptor, que estão presentes nas células do linfoma.

2.3. Indicação terapêutica:

- ✓ Pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau (LCBAG) e LDGCB surgindo de linfoma folicular.
- ✓ Pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

Obs.: O produto não é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central.

Via de Administração e posologia: Yescarta® é administrado por infusão intravenosa única. Produto autólogo, com dose alvo de 2×10^6 células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal, com uma dose máxima de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis.

2.4. Cuidados especiais

- ✓ **Linfodepleção** realizada anteriormente à infusão do produto, por regime de quimioterapia de linfodepleção com ciclofosfamida 500 mg/m² e fludarabina 30 mg/m²

por via intravenosa no quinto, quarto e terceiro dias antes da infusão de Yescarta®. O objetivo do procedimento é levar a uma linfopenia, ou seja, uma redução das células T, células B e células NK. Essa linfopenia auxilia na ação da terapia com células CAR T, pois reduz a carga tumoral, modifica o microambiente do tumor e promove supressão do sistema imune do paciente (diminuindo a imunogenicidade das células CAR-T e aumentando a sua persistência).

3. DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

3.1. Componentes Ativos

3.1.1. Vetor retroviral

Baseado em vírus de célula tronco de murino (do inglês, *murine stem cell virus* - MSCV) pseudotipado com o envelope do vírus de leucemia do macaco gibão (do inglês, *gibbon ape leukemia virus* - GaLV). A transferência do material genético para a células T ocorre via transdução retroviral de células T autólogas.

O sistema plasmidial utiliza a estrutura do vetor retroviral MSGV1, incluindo a repetição terminal longa 5' (LTR) do vírus de célula-tronco murina (promotor), o sinal de empacotamento, incluindo os locais doadores e aceptores de *splicing*, sequência CAR à base de FMC63 (FMC63-CD2all anti-CD19), contendo um peptídeo com sinal receptor de GM-CSF humano, região variável de cadeia leve de FMC63, peptídeo ligante, região variável de cadeia pesada de FMC63, CD28 (região espaçadora ou de articulação, transmembrana e citoplasmática) e CD3'1 (região citoplasmática), seguido pela repetição terminal longa 3'LTR do vírus de célula-tronco murina.

As células T que expressam CAR podem ser projetadas por meio de transdução com vetores retrovirais produzidos em uma linhagem celular produtora estável (derivada de células de empacotamento PG13 murinas). Estudos relataram o co-empacotamento de genomas de RNA 30S semelhante a vírus murino (VL30) com vetores retrovirais gerados em células de empacotamento estáveis de murino. Em estudo anterior, o mRNA de VL30 foi encontrado para aumentar o potencial metastático de células de melanoma humano. Esses achados levantam preocupações de biossegurança em relação à possibilidade de que os CAR-T terapêuticos tenham sido inadvertidamente contaminados com retrotransposons VL30 potencialmente oncogênicos. Foi também demonstrada a presença de partículas infecciosas de VL30 em meio condicionado de células PG13 e observada a capacidade dessas partículas de entregar genomas

de VL30 transcricionalmente ativos para células humanas. Notavelmente, os genomas de VL30 empacotados por partículas de vetor baseadas em HIV-1 transduzem células humanas virgens em cultura. Não se observou nenhuma partícula VL30 detectável no Vetor PG13-CD19-H3.

O vetor PG13-CD19-H3 é produzido a partir de linhagem celular PG13 estável. O vetor retroviral é produzido sob Boas Práticas de Fabricação (BPF). As estratégias de testagem e caracterização dos bancos de células foram adequadas, assim como a estabilidade genética. Os métodos de testagem e os resultados foram bem descritos, e informações e critérios de aceitação foram fornecidos para todos os materiais de partida e insumos críticos.

Foram demonstradas a estrutura e função por meio da caracterização do vetor PG13-CD19-H3. Para entender o mecanismo de ação estudos demonstraram que o PG13-CD19-H3 codifica o transgene FMC63-CD28-CD3ζ. A transdução resulta na integração do genoma do vetor ao genoma das células T. O transgene é transcrito em RNA e traduzido em CAR anti-CD19. Células CAR-T Anti-CD19 se ligam as células que expressam CD19. Após a ligação com CD19, as células T são ativadas e secretam IFN-γ. Desta forma a detecção de IFN-γ foi considerada uma medida adequada da funcionalidade do construto CAR. A estrutura de leitura aberta do CAR anti-CD19 foi idêntica para à sequência pMSGV1-FMC63- CD28ζ de transferência sem delações, inserções ou mutações.

A caracterização das impurezas do vetor PG13-CD19-H3 foi realizada para avaliar a consistência do processo entre os lotes de fabricação. Foram realizados testes de esterilidade em todos os lotes, enquanto os testes para micoplasma, vírus *in vitro* e retrovírus competente para replicação (do inglês, *replication-competent retrovirus* - RCR) foram realizados em material do último lote da campanha de fabricação. O último lote, ou seja, a última colheita de vírus, foi considerada uma condição de pior caso, sendo os testes nesta fase suficientes para garantir que toda a campanha de fabricação permaneceu livre de agentes adventícios e de retrovírus competente para replicação.

3.1.1.1. Especificação

As especificações apresentadas referem-se à aparência, identidade, título, atividade e testes de segurança. O vetor PG13-CD19-H3 é submetido a testes para agentes adventícios antes de ser liberado para fabricação das células transduzidas e produto acabado. A amostra do vetor retroviral é testada para vírus competentes para replicação (da sigla em inglês, *Replication-competent retrovirus* - RCR). Os dados apresentados à Anvisa demonstraram que todos os lotes de vetores PG13-CD19-H3 testados até o momento foram negativos para

vírus adventícios e RCR. Também foi fornecido dados aceitáveis sobre a avaliação de risco em relação à geração potencial de RCR durante a fabricação. Os procedimentos analíticos empregados para a avaliação da liberação do vetor PG13-CD19-H3 foram submetidos a validação ou verificação apropriada. A validação dos métodos analíticos não compendiais (por exemplo, identidade, título, atividade funcional, cópias de genoma/título, RCR, teste viral *in vitro*) utilizados na análise do vetor PG13-CD19-H3 seguiu a diretriz ICH Q2(R1), referente à Validação de Procedimentos Analíticos: Texto e Metodologia. Os métodos analíticos compendiais para os testes de endotoxina, micoplasma e esterilidade do vetor PG13-CD19-H3 foram realizadas em conformidade com as orientações estabelecidas no ICH Q2(R1), na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) e na Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.). Todas as análises não demonstraram interferência da amostra, confirmando a adequação dos métodos para a avaliação do vetor PG13-CD19-H3. Sumários das validações e verificações foram apresentados para cada método. Foram disponibilizados dados de análise de lote para os lotes de vetor PG13-CD19-H3 fabricados e liberados de acordo com os atuais princípios de Boas Práticas de Fabricação.

3.1.1.2. Estabilidade

Estudos de estabilidade de longa duração do Vetor PG13-CD19-H3 armazenados na temperatura recomendada de armazenamento estão disponíveis para avaliação. A avaliação da estabilidade do Vetor PG13-CD19-H3 baseia-se em um subconjunto dos testes de liberação do lote e pH. Os testes monitoram as características que poderiam ser susceptíveis à mudança ou poderiam influenciar a qualidade ou eficácia do vetor. Os de estabilidade do vetor PG13-CD19-H3 que continua sendo avaliada através de estudos de longo prazo, incluindo análises de sua conservação em condições ambientais e aceleradas. Estes estudos estão em conformidade com as diretrizes estabelecidas pelo ICH Q5C (Qualidade de Produtos Biotecnológicos: Teste de Estabilidade de Produtos Biotecnológicos/Biológicos). Os estudos de estabilidade de longo prazo utilizam lotes de produção clínica, validação de processo e produção comercial. Todos os lotes foram fabricados pelo mesmo fabricante comercial. Os dados dos estudos de estabilidade acelerada do Vetor PG13-CD19-H3, armazenado a -20°C por até 24 horas estavam dentro dos critérios de aceitação, portanto, corroborando para suportar possíveis excursões de temperatura que podem ocorrer durante o armazenamento ou transporte de longo prazo. Após 24 horas de armazenamento a - 20°C, foram observadas tendências decrescentes no título e CAR Funcional, assim como um aumento no pH. O teste de estresse foi realizado para avaliar a estabilidade do vetor sob condições extremas. Os dados de testes de estresse em temperatura

ambiente do Vetor PG13- CD 19-H3 mostraram alterações. Em 24 horas, o título teve uma queda substancial nos três lotes, confirmando que o teste de título é indicativo de estabilidade e é adequado para uso em estudos de estabilidade. Baseando-se em dados disponíveis de estabilidade de longa duração e acelerada para o Vetor PG13-CD19-H3, a Kite estabeleceu a expiração de 36 meses quando armazenado na temperatura recomendada.

3.1.2. Axicabtageno ciloleucel

3.1.2.1. *Processo de fabricação das células transduzidas e controle de processos*

O processo de fabricação do axicabtageno ciloleucel inicia-se com a aférese de um paciente, seguindo as diretrizes da RDC Anvisa sobre de Boas Práticas de Células, principalmente com a realização de triagem para evitar a transmissão de agentes infecciosos transmissíveis. Em seguida as células são enviadas para os locais de fabricação da Kite/Gilead nos EUA ou Europa. As etapas subsequentes abrangem o enriquecimento de linfócitos, ativação e transdução de células T e a expansão celular. Parâmetros de processo, faixas aceitáveis e classificações críticas são detalhados para cada fase, garantindo o controle adequado. Uma estratégia de controle é estabelecida na unidade fabril, com foco nos parâmetros de desempenho que afetam os atributos críticos de qualidade. A rastreabilidade do produto, desde a aférese até o produto final, é assegurada através de identificadores exclusivos do paciente, garantindo que cada lote retorne ao paciente correto.

A liberação do material de aférese é documentada como parte do registro do lote de produção. Apenas 1 lote de material do paciente pode ser disposto em cada estação de trabalho a qualquer momento. Para separar as células mononucleares do sangue periférico (do inglês, *peripheral blood mononuclear cells* - PBMCs) das hemácias, neutrófilos, plaquetas e plasma do material de aférese (com ou sem redução do volume), sendo as células submetidas ao enriquecimento de linfócitos. Foram também realizados estudos de simulação do transporte refrigerado para assegurar sua capacidade de manter a faixa de temperatura interna necessária quando exposto a variações sazonais antecipadas de temperatura e suportar esforços físicos que possam ser encontrados durante o transporte.

Foi demonstrado que independente do equipamento de aférese utilizado para a coleta, havia células viáveis suficientes para o processamento posterior. O crescimento celular e % de transduções de todos os materiais de partida foram comparáveis e forneceram células CAR-T anti-CD19 suficientes para atender aos critérios de dose. Foram demonstrados dados de

estudos de estabilidade com o material de aférese, com resultados satisfatórios considerados aceitáveis.

As regras para rastreabilidade do material de aférese ao produto acabado são suficientemente descritas no Dossiê de registro. Cada lote de células, obtida do paciente, para produção única, é controlada por mecanismos de exportação, com aprovação prévia da Anvisa, via Sistema LPCO. Posteriormente, ao retornar o produto acabado destinado ao paciente devidamente identificado é controlado por mecanismos de importação devidamente avaliados pela Anvisa, caso a caso.

3.1.2.2 Controle de materiais

Os centros de processamento celular (CPC) são devidamente regularizados junto à autoridade sanitária local, segundo as normas da Anvisa. Os equipamentos e dispositivos (por exemplo, kits laboratoriais) envolvidos na coleta, testagem e criopreservação das células como materiais de partida devem ser regularizados na Anvisa. Além disso, os CPC, hospitais e pessoal envolvido nas atividades devem ser devidamente qualificados pela empresa detentora do registro sanitário no Brasil, no caso, a GILEAD SCIENCES FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, segundo normas da Anvisa.

O requerente do registro apresentou os dados dos reagentes utilizados na fabricação do componente ativo (células transduzidas), os requisitos de ensaio e respectivos critérios de aceitação. Vários tipos diferentes de materiais descartáveis são usados durante a fabricação, sendo fornecido os resultados obtidos dos testes para extraíveis. Da mesma forma foram demonstradas as testagens dos materiais e insumos de origem biológica usados na fabricação das células transduzidas (axicabtageno ciloleucel), que inclui o vetor PG13-CD19-H3 e o material de aférese do paciente.

3.1.2.3 Processo de validação

O processo de fabricação comercial da Kite foi considerado válido, com sucesso na validação do processo e na conformidade com as especificações de liberação microbiológica. A validação do processo asséptico (VPA) foi detalhadamente descrita, considerando intervenções relevantes e condições de incubação adequadas. A validação do transporte das células do Brasil para Europa e Estados Unidos foi demonstrada. Foi acordado que o envio comercial deverá conter registrador de temperatura para garantir a integridade do produto durante o todo o transporte. A Anvisa avaliou documentações da qualidade farmacêutica do produto, bem como

avaliação das Boas Práticas de Fabricação tanto na Kite Pharma dos Estados Unidos quanto da Holanda.

3.1.2.4 Desenvolvimento do processo de fabricação

O processo de desenvolvimento foi meticulosamente documentado em relação às diversas fases de fabricação. Avaliações foram conduzidas para determinar os materiais de partidas, as matérias-primas e parâmetros de qualidade adequados em diferentes etapas. Foram apresentadas as justificativas para a escolha dos parâmetros críticos de processos e materiais selecionados, utilizando abordagem de avaliação de risco para caracterização e consistência do processo. Análises adicionais abordaram o impacto de diferentes equipamentos, temperaturas e tempo de armazenamento na aférese e seus efeitos nos parâmetros de desempenho durante a fabricação. Resultados apresentados indicaram que o equipamento de aférese e o tempo de armazenamento dentro dos limites estabelecidos não afetaram significativamente os parâmetros avaliados. Os parâmetros de criopreservação foram cuidadosamente examinados e demonstraram ser adequados. Estudos de comparabilidade foram conduzidos para respaldar as alterações introduzidas durante o desenvolvimento, proporcionando dados confiáveis e considerados aceitáveis.

A fabricação do componente ativo axicabtageno ciloleucel é um processo contínuo, sem etapas de espera para a produção do produto final, não ocorrendo a saída ou liberação do componente ativo (células transduzidas).

3.1.2.5 Caracterização

A análise dos dados de caracterização do produto, que embasam o mecanismo de ação do componente ativo, axicabtageno ciloleucel, abrange estudos sobre a integração do gene CAR, a expressão CAR, o reconhecimento e a interação com o antígeno, a ativação e liberação de citocinas, o efeito na morte das células-alvo, a composição celular, os fenótipos das células T e a multiplicidade de infecção. A caracterização concentra-se especificamente nos parâmetros que influenciam a potência.

3.1.3. Produto final

Yescarta® consiste em células T autólogas que foram geneticamente modificadas *ex vivo* para expressar um receptor de antígeno quimérico visando o CD19 na superfície celular de células B malignas. Os componentes ativos foram considerados o vetor viral e as células

transduzidas (axicabtageno ciloleucel), é composta por células T do paciente que passaram por ativação *ex vivo*, transferência gênica por vetor retroviral deficiente em replicação (vetor PG13-CD19-H3) e expansão. Essas células T transduzidas são então formuladas em um meio de criopreservação adequado para infusão. Cada bolsa de produto final do Yescarta® é preenchida para fornecer uma dose alvo de $2,0 \times 10^6$ células T viáveis CAR-positivas por kg de peso do paciente, com um máximo de $2,0 \times 10^8$ células T viáveis CAR-positivas. O produto também pode conter uma pequena porcentagem de células natural killer (NK) autólogas ou células com características fenotípicas de células T NK. Células B, monócitos e outros glóbulos brancos estão presentes em níveis muito baixos. Foram apresentados testes de especificação do produto.

O Yescarta® é fornecido criopreservado a uma temperatura de $\leq -150^\circ\text{C}$ em bolsas plásticas específicas, devidamente regularizadas, que contém um volume nominal de 68 mL do produto final formulado. O transportador do produto criopreservado, em nitrogênio líquido (LN2) de vapor seco, foi qualificado de acordo com os padrões da *International Safe Transit Association* (ISTA), especificamente ISTA 7E, para a faixa prevista de exposição à temperatura durante o trânsito (ou seja, simulação de verão/calor e inverno/condições frias). A validação de transporte em uso para o produto final foi semelhante ao realizado para o vetor lentiviral. A adequação do sistema primário de fechamento do contêiner foi demonstrada com base nos resultados de testes de extraíveis e lixiviáveis, testes de integridade do fechamento do contêiner e estudos de estabilidade a longo prazo e acelerados. A embalagem secundária para o Yescarta® é um cassete de alumínio, projetada para proteger o produto durante o armazenamento, transporte e manuseio.

Como o processo de fabricação, desde o recebimento do material de partida da aférese até o produto final é contínuo foi aceitável que apenas as especificações do produto final tenham sido fornecidas. As especificações do produto incluem controle de identidade, pureza e impurezas, potência (incluindo viabilidade celular e expressão do anti-CD19 CAR) e outros testes gerais. Os métodos analíticos, os números de identificação únicos e os critérios de aceitação pré-definidos correspondentes foram fornecidos. Dados de análises de lotes Yescarta® fabricados no local comercial proposto foram apresentados.

A depuração de impurezas por etapas definidas de lavagem e diluição no processo de fabricação foi avaliada considerando as impurezas do processo. Cada ciclo de lavagem resulta em eliminação de impurezas solúveis do processo por ciclo de lavagem. Os dados apresentados demonstraram que o produto final é principalmente de células T com baixas frequências de

células NK e frequências muito baixas de células dendríticas mielóides, células dendríticas plasmocitóides, monócitos e células B.

Dois grupos de compostos orgânicos extraíveis foram detectados em uma solução de simulação de formulação final, com presença de álcoois polietoxilados e alcinos internos de alfa hidroxil. Não foram identificados valores limites de exposição, não sendo esperados efeitos adversos da exposição a esses compostos.

Com base nos dados fornecidos de estabilidade do produto final, a validade proposta de 12 meses a -150 °C foi aceita. A estabilidade do Yescarta® após o descongelamento é de até 3 horas em temperatura ambiente (20°C a 25°C), sem alterações do produto.

A conformidade com os requisitos de controle para a encefalopatia espongiforme transmissível (EET) foi demonstrada para matérias-primas utilizadas na produção de vetores e no banco de células, fornecendo certificados válidos. Devido à natureza do produto, o processo de fabricação do vetor PG13-CD19-H3 e do produto acabado Yescarta® não contém etapas que removem ou inativam vírus. Além disso, o produto acabado final não é testado para vírus adventícios. O controle de agentes adventícios é principalmente baseado na seleção e testes de materiais de partida e matérias-primas de origem biológica, bem como no teste do vetor retroviral. Os meios de cultura e reagentes utilizados na fabricação do Yescarta® são obtidos de fornecedores qualificados.

Os excipientes utilizados na formulação do produto final são albumina (HSA), NaCl e CryoStor® CS10. Uma avaliação de risco foi realizada para avaliar o impacto nos atributos de qualidade do produto final devido à variabilidade do excipiente durante a formulação. Não foram identificados riscos significativos.

A rastreabilidade do produto final inclui o Número de Identificação do Paciente (*Kite Patient Identification Number - KPIN*) e o Número do Lote (*Kite Lot Number*). Em sistema específico utilizado pela empresa. Ambos os números exclusivos são mantidos durante toda a jornada do produto para garantir a rastreabilidade total, juntamente com as informações de identificação do paciente no hospital e são impressos no rótulo do produto final. O produto final foi rotulado com os identificadores exclusivos do Kite: KPIN e Kite Lot Number. Os resultados da validação do processo mantêm a rastreabilidade dos identificadores exclusivos de produto da Kite desde o recebimento da aférese, passando pela fabricação e entrega ao destino do produto final.

Com relação ao uso excepcional de produtos fora das especificações (OOS - *Out of Specification*), uma série de documentos são fornecidos ao médico para permitir a decisão se o produto OOS deve ser utilizado. O médico avalia e decide se o produto ainda deve ser usado para tratar o paciente, e esta decisão é apoiada por uma Avaliação de Risco do lote do produto e Avaliação Médica fornecida por uma equipe de especialistas da Kite.

Destaca-se discussão realizada com a empresa referente ao uso da ampicilina para gerar o DNA plasmídico, não sendo adicionada na fabricação do Yescarta®. Neste ponto as discussões entre Anvisa e empresa se deram com base nos dois fatores a serem considerados na avaliação de risco x benefício: a ausência de comprovação real da eliminação da substância no produto final e o impacto da presença da substância para o paciente. Não foram apresentados dados de avaliação de quantidades das impurezas da ampicilina no processo de produção do vetor. Foram compreendidas as explicações da empresa sobre as diversas etapas de produção entre a produção do DNA plasmidial e o produto final (Yescarta®) que reduzem quaisquer preocupações de ampicilina residual.

4. DADOS DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO

4.1. Aspectos não clínicos

4.1.1. Farmacodinâmica não clínica:

Os dados farmacodinâmicos não clínicos primários que sustentam o desenvolvimento do axicabtageno ciloleucel (KTE-C19) foram embasados inicialmente em evidências publicadas que demonstram que a expressão de CD19 é resiliente em células de linhagem B normais e malignas e em estudo *in vitro* que caracterizou células T humanas transduzidas com construções de CAR anti-CD19 humano. Evidências de literatura chave publicada demonstram que CD19 é expresso na superfície de células da linhagem B normais, bem como na maioria das malignidades da linhagem B, incluindo DLBCL e FL, dois subtipos de linfoma não Hodgkin (LNH). Outros investigadores mostraram que CD19 também é expresso no linfoma mediastinal primário de células B e no linfoma de células do manto (LCM). Além disso, como uma alternativa para compreender os efeitos farmacodinâmicos não clínicos das células do KTE-C19, uma construção de CAR anti-CD19 murino foi desenvolvida e testada tanto *in vitro* quanto em um modelo de camundongos imunocomprometidos com linfoma de células B CD19+.

Estudos iniciais de caracterização *in vitro* e prova de conceito foram realizados por pesquisadores no National Cancer Institute (NCI), do National Institutes of Health (NIH), do governo dos Estados Unidos, além de estudos subsequentes de caracterização conduzidos de forma colaborativa pela Kite Pharma. As pesquisas farmacológicas não clínicas foram realizadas com células T CD19 CAR que foram geradas usando dois processos de fabricação anteriores estabelecidos no NCI; nenhum deles representa o processo atual. Foram apresentados dados de comparabilidade e de desempenho equivalentes dos produtos derivados dos diferentes processos de fabricação. Embora os dados de estudos de aférese realizados no NCI tenham revelado uma taxa de transdução mais baixa de um dos processos ($37,1 \pm 6,1\%$) em comparação ao outro ($78,4 \pm 5,4\%$), a atividade específica contra células alvo CD19+ não foi prejudicada, como demonstrado por uma liberação comparável de IFN- γ após a co-cultura de células CAR-T e células alvo CD19+. A empresa discutiu que não foi necessário repetir os dados não clínicos *in vitro* com KTE-C19 fabricado usando o processo atual, uma vez que, do ponto de vista não clínico, a comparabilidade e/ou o desempenho equivalente foram suficientemente demonstrados entre os produtos derivados dos diferentes processos, sendo abordagem aceita também pela Agência Europeia (EMA) e dos Estados Unidos (FDA). Além disso, a liberação de IFN- γ e a citotoxicidade também foram avaliadas durante a fabricação de KTE-C19, seja para liberação do produto final (secreção de IFN- γ) ou durante estudos de caracterização (citotoxicidade). O mesmo vetor viral, a construção de CAR anti-CD19 e o clone produtor de vetor CAR anti-CD19 foram empregados na produção de células CAR-T anti-CD19 humano, tanto no NCI quanto na Kite Pharma. Os resultados de farmacodinâmica primária não-clínicos confirmaram a atividade, a especificidade, a eficácia antitumoral e a segurança preliminar de um produto de células CAR-T anti-CD 19 como uma fundamentação para apoiar o desenvolvimento clínico do KTE-C19. A construção de CAR, o vetor codificando a construção de CAR anti-CD19 humano e o clone produtor viral estável usados para a produção de KTE-C19 têm a mesma construção de CAR, o mesmo vetor e o mesmo clone produtor usados nos experimentos de caracterização *in vitro* não-clínicos no NCI. O produto do NCI e o produto da Kite mostraram ser estatisticamente equivalentes em termos de eficiência de transdução e semelhantes com respeito aos parâmetros do processo, à potência e aos perfis de crescimento celular.

Construções de CAR anti-CD19 murino com scFv análogo, domínios estruturais CD28 e CD3- ζ , conforme usados na produção de células CAR-T anti-CD19 do NCI e KTE-C19 apresentaram efeitos antileucêmicos e indução de citocina *in vitro* e em modelo de linfoma de

camundongo singeneico imunocompetente. Este modelo proporcionou uma prova de conceito importante para o design geral do construto CD19 CAR escolhido, incluindo, por exemplo, a escolha do domínio coestimulatório. Importante destacar que tal modelo animal também pode ser considerado o modelo não clínico mais apropriado para investigar a persistência das células T CD19 CAR e para avaliar os potenciais efeitos no alvo/fora do tumor das células CAR T, sendo uma abordagem aceitável que supera algumas das limitações dos testes *in vivo* de KTE-C19 em animais imunocomprometidos. Em relação à tradução dos dados farmacológicos não clínicos para humanos, dados adicionais de farmacologia não clínica *in vivo* (por exemplo, testes de KTE-C19 em animais imunocomprometidos transplantados com células tumorais humanas CD19+) não acrescentariam valor significativo aos conjuntos de dados farmacológicos não clínicos disponíveis.

Não foram realizados estudos de farmacodinâmica secundária.

4.1.2. Farmacocinética não clínica:

Estudos farmacocinéticos não-clínicos tradicionais não foram conduzidos com a justificativa que produto baseia-se em células T autólogas. Os produtos metabólicos esperados do KTE-C19, um produto de células T autólogas humanas, são produtos típicos da degradação celular resultantes de mecanismos normais de depuração celular. A eliminação das células T não é regulada pela excreção; mas sim por processos fisiológicos como a apoptose celular. Portanto, as técnicas padrão de análise farmacocinética de excreção não se aplicam. Da mesma forma não há modelos *in vitro* e animais para estudos de interações cinéticas medicamentosas com este tipo de produto. A persistência das células CAR T anti-murino CD19 também foi avaliada no modelo de linfoma de camundongo singênico usando análise de citometria de fluxo. O modelo escolhido proporciona expansão e sobrevivência das células CAR T CD19 (por exemplo, células tumorais-alvo CD19+, citocinas endógenas, quimiocinas e interações celulares de um sistema imunológico totalmente funcional). As células CAR T anti-murino CD19 só puderam ser detectadas no baço no Dia 8, mas não mais no Dia 63 pós-infusão (Kochenderfer et al., 2010a). Assim, a persistência das células CAR T CD19 só pôde ser demonstrada por um curto período de tempo, apesar de um efeito anti-linfoma prolongado e da aplasia de células B que foram evidentes por até 209 dias (o último ponto de tempo investigado). A presença das células CAR T anti-murino CD19 no baço foi investigada 8 dias e 63 dias pós-infusão. Não foram realizadas outras análises farmacocinéticas não clínicas. Parâmetros farmacocinéticos, como

expansão e persistência no sangue, fluido cefalorraquidiano e tumor foram avaliados na clínica e resultados são detalhados no relatório do estudo clínico.

4.1.3. Estudos de Toxicologia:

Não foram conduzidos estudos formais de toxicologia em dose única em animais. Ademais, a avaliação da atividade potencial em alvos fora do tumor foi incluída em um estudo primário de farmacologia não-GLP (não empregando Boas Práticas Laboratoriais) utilizando células CAR-T CD19 anti-murino como substituto para estudos do produto humano de células CAR-T CD19. Para investigar a atividade *in vivo* das células CAR-T anti-CD19, incluindo toxicidades específicas no local-alvo e fora do tumor, uma construção substituta de CAR anti-CD19 murino foi desenvolvida e empregada na transdução de células T murinas. Os efeitos dessas células CAR-T anti-murino foram avaliados após transferência adotiva em camundongos singênicos desafiados com uma linhagem de células de linfoma 38c13. Além de apresentarem um efeito antilinfoma, as células CAR-T anti-CD19 murino provocaram uma depleção prolongada de células B normais, que expressam CD19 nos camundongos tratados. Por outro lado, camundongos tratados com células CAR-T de controle, que não reconhecem CD19, não manifestaram depleção de células B normais. Não foram observados outros efeitos tóxicos das células CAR-T anti-CD19 nesses animais.

A produção de KTE-C19 utiliza um vetor γ -retroviral murino de replicação incompetente para integrar de forma estável o transgene CAR anti-CD19 no genoma das células T, bem como a combinação do uso de um vetor γ -retroviral com LTRs virais de comprimento total e o alto potencial proliferativo das células T transduzidas proporciona um potencial risco de oncogênese insercional. Não foram relatados casos de oncogênese insercional de KTE-C19 ou de células T transduzidas com vetores γ -retrovirais codificando outros transgenes. Uma análise de múltiplos estudos clínicos em pacientes tratados com células T modificadas, expressando TCRs ou CARs codificados por vetores γ -retrovirais de replicação incompetente, não identificou casos de genotoxicidade resultando em neoplasias secundárias. Estes estudos, com acompanhamento de longo prazo em pacientes com HIV e até 5 anos em pacientes com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, respaldam a segurança a longo prazo dos vetores γ -retrovirais para a engenharia de células T.

Toxicidades potenciais das células T CD19 CAR: Além das toxicidades potenciais dependentes do padrão de expressão do antígeno-alvo escolhido (toxicidades *on-target/off-tumor*) ou da reatividade cruzada do ScFv escolhido com outros antígenos não alvo (toxicidades

off-target), há também riscos associados ao modo de ação geral das células CAR T, como a proliferação não controlada de células T, a síndrome de lise tumoral (SLT), a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a síndrome de ativação de macrófagos (SAM). Esses efeitos tóxicos não podem ser investigados em estudos não clínicos, pois são efeitos gerais das células CAR T e a extensão das toxicidades esperadas baseia-se principalmente em parâmetros específicos do paciente, como a carga tumoral.

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos do Yescarta® na fertilidade, reprodução e desenvolvimento humano. Isso é aceitável com base no tipo de produto, padrão de expressão do antígeno-alvo e falta de um modelo animal relevante. O risco de transmissão inadvertida da linha germinativa do construto CD19 CAR não foi abordado; no entanto, as diretrizes sobre testes não clínicos para transmissão inadvertida da linha germinativa de vetores de transferência de genes indicam que o risco de transmissão da linha germinativa associado à administração de células humanas geneticamente modificadas é considerado baixo. Não se sabe se o produto tem potencial para 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. Portanto, Yescarta® não é recomendado para mulheres grávidas ou para mulheres em idade fértil que não estejam usando contraceptivos. Mulheres grávidas devem ser aconselhadas sobre os riscos potenciais para o feto. Não se sabe se é excretado no leite materno ou transferido para o filho amamentado. Mulheres que amamentam devem ser informadas sobre o risco potencial para o filho amamentado.

4.2. Aspectos clínicos

Os ensaios clínicos foram realizados de acordo com as Boas Práticas Clínicas, conforme descrito pelo requerente. A empresa forneceu uma declaração de que os ensaios clínicos conduzidos foram realizados de acordo com os padrões éticos definidos em normas vigentes nacionais e internacionais.

O principal estudo que subsidiou o registro do Yescarta® é o KTE-C19-101 (ZUMA-1), um ensaio multicêntrico de braço único aberto, que avaliou a segurança e eficácia do produto em pacientes com Linfoma Não Hodgkin Agressivo Refratário, com evidências de apoio provenientes do ensaio NCI 09-C 0082 para definição de doses e regimes iniciais. A Coorte 1 da fase 2 do ZUMA-1 incluiu 77 pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), a Coorte 2 incluiu 24 pacientes com linfoma primário de mediastino de células B (LPMCB) ou

linfoma folicular transformado (LFT). Estudos clínicos foram realizados em 25 locais nos EUA e 1 em Israel. A dose foi selecionada com base nos resultados do Estudo NCI 09C0082, com o objetivo de alcançar níveis terapêuticos adequados de células CAR-T anti-CD19 sem toxicidade intolerável. O estudo ZUMA-1 foi o primeiro estudo multicêntrico a avaliar a segurança e a eficácia do tratamento com células CAR-T em pacientes com LDGCB refratários. Ele foi desenvolvido e publicado em 3 partes: o estudo de Fase 1, o estudo pivotal de Fase 2 (Coortes 1 e 2) e coortes adicionais de fase 2 com enfoque no gerenciamento da segurança (Coortes 3 a 6).

4.2.1. Farmacologia Clínica:

Os resultados da farmacologia clínica estão focados em dados de pacientes tratados nos estudos NCI 09-C-00082 e ZUMA-1. Os 13 indivíduos do estudo NCI 09-C-0082 compreendem um grupo semelhante à população ZUMA-1, com relação às características da doença (DLBCL refratário, LPMCB ou LFP), regime de quimioterapia condicionante recebido (dose baixa), características de células CAR-T anti-CD19 (células criopreservadas fabricadas com o mesmo vetor retroviral e construto anti-CD19) e dose alvo (2×10^6 células CAR T anti-CD19/kg para todos os indivíduos em ZUMA-1 e 6/7 indivíduos em NCI 09-C-0082). A **farmacocinética** das células CAR-T anti-CD19 foi avaliada por meio da medição da presença, expansão e persistência de células CAR-T anti-CD19 em aproximadamente 7 dias (+/-3), 14 dias (+/-3), 4 semanas (± 2 semanas), 3 meses (± 1 mês) e 6 meses (± 1 mês) após a infusão celular. Amostras seriadas de sangue foram coletadas após a infusão de células e submetidas a um teste quantitativo de reação em cadeia da polimerase (qPCR) usando um método desenvolvido no NCI. O número absoluto de células CAR-T anti-CD19 persistentes por microlitro (μL) de sangue foi baseado na porcentagem de células que expressam CAR anti-CD19 no produto. Nas coortes 11-14 com células CAR-T criopreservadas usadas, todos os 13 indivíduos avaliáveis tinham células CAR-T anti CD19 mensuráveis no sangue no dia 7 e/ou dia 14. Em todos os indivíduos, os valores medianos nos dias 7, 14 e 28 eram 33 células/ μL , 13 células/ μL e 1 célula/ μL , respectivamente. O valor de pico mediano em todos os indivíduos (C_{max}) foi de 86 células/ μL (intervalo: 6 a 294 células/ μL). Devido ao pequeno tamanho da amostra, nenhuma correlação com as variáveis de eficácia e segurança foi realizada. No estudo ZUMA-1 fase 1/2 os níveis de células CAR-T anti-CD19 foram medidos no sangue de indivíduos inscritos nas Coortes 1 e 2 da Fase 2 combinadas. A presença, expansão e persistência de células CAR T anti-CD19 foram monitoradas no sangue por análise quantitativa da reação em cadeia da polimerase (qPCR) em vários momentos antes e após a infusão de axicabtageno ciloleucel. Da mesma forma, os níveis de citocinas circulantes

foram avaliados em vários momentos antes e depois da quimioterapia condicionante e da infusão de axicabtageno ciloleucel. Além disso, os níveis normais de células B foram avaliados no sangue por citometria de fluxo para monitorar o efeito no alvo e fora do tumor do anti-CD19 CAR T células. Os resultados da análise primária mostraram que as células CAR-T anti-CD19 foram mensuráveis no sangue periférico nos primeiros 14 dias após a infusão de axicabtageno ciloleucel em todos os indivíduos avaliáveis. As células CAR-T anti-CD19 exibiram uma expansão rápida inicial com um tempo médio para o nível máximo de células CAR-T anti-CD19 no sangue de 8 dias (intervalo: 8,0 a 78,0 dias, com um *outlier*) após a infusão de axicabtageno ciloleucel. O nível de pico mediano em todos os indivíduos (concentração plasmática máxima observada [C_{max}]) foi de 41,9 células/ μ L (intervalo: 0,8, 1513,7 células/ μ L). Os níveis de células CAR T anti-CD19 diminuíram em 3 meses da infusão (intervalo: 0 a 15,8 células/ μ L), mas foram mensuráveis na última avaliação na maioria dos pacientes avaliáveis (ou seja, respondedores). Os resultados foram semelhantes na análise realizada aos 12 meses de seguimento. No geral, os níveis máximos de células CAR-T anti CD19 ocorreram nos primeiros 8-15 dias após a infusão de Yescarta[®]. O nível médio de pico de células CAR-T anti-CD19 no sangue (C_{max}) foi de 38,3 células/ μ L (intervalo: 0,8-1513,7 células/ μ L), que diminuiu para uma média de 2,1 células/ μ L em 1 mês (intervalo: 0- 167,4 células/ μ L) e para uma média de 0,4 células/ μ L em 3 meses (faixa 0-28,4 células/ μ L) após a infusão do produto. A quantidade de células CAR-T anti-CD19 no sangue esteve positivamente associada à resposta objetiva, incluindo CR (resposta completa) e PR (resposta parcial). Pacientes que tiveram uma resposta objetiva apresentaram níveis mais elevados (pico e área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC), em 1 mês) de células CAR-T anti-CD19 em comparação com os não respondedores. Os níveis de células CAR-T anti-CD19 não foram avaliados após a progressão da doença, o que limita a capacidade de correlacionar a persistência celular em longo prazo e a DOR (duração da resposta objetiva). O pico médio dos níveis de células anti-CD19 CAR em respondedores foi 4 vezes maior do que nos não respondedores. Os níveis médios de AUC em indivíduos com CR ou PR foram 5 vezes maiores do que nos não respondedores. Níveis mais altos de pico de células CAR-T anti-CD19 foram associados à ocorrência de eventos neurológicos, mas não com SLT (síndrome de liberação de citocinas).

Não foram conduzidos estudos de farmacocinética clínica para investigar **interação medicamentosa**. Em Zuma-1 fase 2 (coorte 1+2), 27 indivíduos (27%) foram tratados com esteróides, 43 indivíduos (43%) foram tratados com tocilizumabe, 25 indivíduos (25%) foram tratados com esteróides e tocilizumabe, 17 indivíduos (17%) foram tratados com vasopressores e 6 indivíduos (6%) foram tratados com imunoglobulinas. Observou-se que a

expansão das células CAR-T anti-CD19 não diminuiu em indivíduos que receberam tocilizumabe ou esteróides em comparação com aqueles que não receberam. O nível médio de pico de células CAR-T anti-CD19 foi maior em indivíduos que receberam tocilizumabe/esteróides (61,1 e 49,7 células/ μ L, respectivamente) versus indivíduos que não receberam tocilizumabe/esteróides (26,5 e 32,2 células/ μ L, respectivamente).

Para análise dos dados de **farmacodinâmica clínica**, o estudo NCI 09-C-0082 avaliou até 44 biomarcadores em amostras de soro. As concentrações de citocinas homeostáticas, inflamatórias/regulatórias, quimiocinas e moléculas efetoras imunes atingiram picos sequencialmente dentro de 7 dias após o tratamento, em paralelo com a expansão das células CAR T anti-CD19, e geralmente retornaram aos níveis basais dentro de 2 a 3 semanas após a infusão. As amostras de tumor foram analisadas quanto à expressão de CD19. No estudo ZUMA-1, foram avaliados 44 analitos em amostras de soro antes da quimioterapia de condicionamento, antes da infusão de axicabtageno ciloleucel e em vários momentos após a infusão, até o Dia 28. Esses analitos englobam um painel de citocinas homeostáticas, inflamatórias e imunomoduladoras, quimiocinas e marcadores efetores imunes. Várias citocinas aumentaram após a infusão de axicabtageno ciloleucel, atingindo o pico dentro de 14 dias e geralmente diminuindo para os níveis basais dentro de 1 mês. As análises mostraram associações entre níveis de citocinas e incidência de eventos neurológicos e SLC. As amostras de tumor foram analisadas quanto à expressão de CD19. A contagem de linfócitos B foi realizada para identificar a aplasia de células B como toxicidade alvo fora do tumor. Além disso, alguns sujeitos experimentaram hipogamaglobulinemia de Grau 1 ou 2, com tratamento de imunoglobulinas em alguns casos.

Em suma, os resultados dos estudos NCI 09-C-0082 e ZUMA-1 mostraram que os níveis máximos de células CAR T anti-CD19 ocorreram nos primeiros 7-14 dias após a infusão do Yescarta®. Os níveis de anti-CD19 declinaram até o dia 28 e voltaram aos níveis próximos ao basal em 3 meses. A extensão da expansão de células T não parece estar relacionada à dose total de células CAR-T. A presença de células CAR T anti-CD19 no sangue foi positivamente associada à resposta objetiva, com níveis significativamente maiores em respondedores em comparação com não respondedores. A persistência das células CAR-T anti-CD19 parece estar associada à aplasia de células B. A expressão de CD19 não foi requerida para a elegibilidade do estudo, e a maioria dos pacientes apresentou positividade para CD19. Não houve correlação aparente entre a dose de células CAR+ anti-CD19 e a resposta clínica ou toxicidades relacionadas à terapia.

4.2.2. Eficácia Clínica:

No estudo Fase 1 do ZUMA-1, com base nas observações de resposta e segurança descritas para o estudo NCI e na necessidade de alcançar linfodepleção adequada e níveis terapêuticos de células CAR T anti-CD19 sem toxicidade intolerável, o estudo ZUMA-1 utilizou um regime de dose de ciclofosfamida de 500 mg/m² e fludarabina de 30 mg/m² administrados concomitantemente por 3 dias e uma dose alvo de Yescarta® de 2 × 10⁶ células CAR T anti-CD19/kg. Para indivíduos com peso > 100 kg, a dose de Yescarta® foi fixada em 2 x 10⁸ células. A Fase 1 do estudo ZUMA-1 planejava reduzir alternativamente os regimes de quimioterapia de condicionamento e as doses de Yescarta® se a dose inicial não fosse bem tolerada. O desfecho primário foi a incidência de DLT ("*dose limiting toxicities*", toxicidades limitantes de dose), para determinar a dose máxima tolerada. A DLT foi definida como evento dentro de 30 dias da infusão do produto e dentre os principais eventos adversos, incluíram neutropenia ou trombocitopenia grau 4, qualquer evento adverso grau 3 que durasse mais de 3 dias, ou qualquer evento que houvesse necessidade de intubação oro-traqueal. Um paciente experimentou uma DLT de Síndrome de Liberação das Citocinas (SLC) grau 4 e neurotoxicidade. A taxa de resposta global foi 71% (5/7) e resposta completa (RC) foi de 57% (4/7). A SLC de grau ≤ 2 foi observada em 71% dos pacientes e apenas 1 apresentou SLC de grau 4 (14%) e 43% apresentaram neurotoxicidade de grau 3 e um paciente (14%) apresentou neurotoxicidade de grau 4. Todos os outros eventos grau 3 se resolveram dentro de 1 mês. As células CAR-T demonstraram um pico de expansão dentro de 2 semanas e continuaram a ser detectáveis após 12 meses. Este regime foi considerado tolerado e seguro para a continuação da Fase 2 do estudo ZUMA-1. Os resultados demonstraram ainda que o Yescarta® pode ser produzido em um laboratório central, que atende a diversas instituições e estabeleceu a logística de transporte de produto específico do paciente dentro de aproximadamente 2 semanas. A metodologia de busca de dose utilizada no NCI 09C-0082 e na fase 1 do ZUMA-1 foi considerada aceitável.

O estudo pivotal ZUMA-1 de fase 2 foi publicado após 1 ano de acompanhamento (Neelapu et al, 2017). Em 2019, foram publicados os resultados de atualização de acompanhamento de 2 anos (Locke et al, 2019). Na Fase 2 do ZUMA-1, de 111 sujeitos submetidos à leucaférese (81 com LDGCB na Coorte 1 e 30 com LPMCB ou LFT na Coorte 2), 103 foram tratados com quimioterapia de condicionamento e 101 foram tratados com Yescarta. O produto foi fabricado para 110 pacientes (99%) e administrado a 101 pacientes (91%); esta última população foi incluída na análise modificada por intenção de tratamento (77 com LDGCB

e 24 com LPMCB ou LFT). O tempo mediano desde a leucoférese até o fornecimento do Yescarta® para a unidade de tratamento foi de 17 dias. O estudo de Fase 2 atingiu o principal desfecho (superioridade da taxa de resposta objetiva, ORR, em comparação com uma ORR de controle histórico de 20%) na Coorte 1 durante a segunda análise intermediária e subsequentemente nas Coortes 1 e 2 combinadas. A análise primária (inferencial) do estudo foi realizada com 92 pacientes quando já havia um tempo mínimo de acompanhamento de 6 meses após a infusão. A taxa de resposta global foi de 82% (SCHOLAR-1, grupos históricos de 20%) (IC 95%: 72%, 89%), $P < 0,0001$ (Neelapu et al, 2021). A taxa de RC foi de 52% (SCHOLAR1, grupos históricos de 7%) e taxa de RP de 29%. Desta forma, na comparação indireta com o grupo histórico do estudo SCHOLAR-1 houve melhora estatisticamente significativa na taxa de resposta global e completa. A duração mediana de resposta foi de 11,1 meses. A duração mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,8 meses e as taxas de probabilidade de sobrevida livre de progressão foram de 49% em 6 meses, 44% em 12 meses e 41% em 15 meses. As taxas de probabilidade da sobrevida global foram de 78% em 6 meses, 59% em 12 meses e 52% em 18 meses.

A taxa de resposta objetiva (objective response rate, ORR) entre todos os 101 sujeitos com base na revisão central foi de 82% (IC 95%: 73%, 89%), com taxa de RC de 54%, respectivamente. A mediana da duração de resposta (*Duration of response* DOR,) foi de 8,1 meses (IC 95%: 3,3, NE) no conjunto de intenção de tratar modificada (*Modified intend-to-treat, mITT*). A mediana de DOR em sujeitos que alcançaram RC não foi atingida, o tempo médio de acompanhamento foi de 11,3 meses. A mediana de sobrevida global (*Overall survival, OS*) foi de 17,4 meses (IC 95%: 11,6, não avaliável) no conjunto de análise completa. As estimativas de OS de Kaplan-Meier em 6, 9, 12 e 18 meses foram de 81,1%, 69,4%, 59,3% e 48,8% nas Coortes 1 e 2 combinadas. A mediana de OS em respondedores completos não foi atingida, foi de 7,7 meses em respondedores parciais e de 4,9 meses em não respondedores (com base no conjunto de mITT). Além disso, com base em todos os 101 sujeitos tratados, a taxa de resposta com axicabtageno ciloleucel não mostrou diferenças significativas entre os subconjuntos com base na idade (<65 vs ≥ 65 anos), subconjunto de linfomas estudados (LDGCB, LPMCB ou LFT); ou subgrupo refratário (refratário à terapia primária ou posterior ou recidivado dentro de 12 meses de transplante autólogo). Este achado compara de maneira indireta favoravelmente com dados históricos, com sobrevida mediana de 6 meses. Os dados de segurança também foram bem documentados. Todos os 101 pacientes que receberam Yescarta® apresentaram eventos adversos, que foram de Grau 3 ou + em 95% dos pacientes. Na análise atualizada de 2 anos, 39% dos pacientes permaneciam com resposta, incluindo 37 (37%) com resposta completa. A

sobrevida mediana não foi atingida, com uma sobrevida de 24 meses estimada em 50.5% (Locke et al, 2019).

A comparação de eficácia indireta foi feita com os dados históricos derivados do estudo SCHOLAR-1, um estudo multicêntrico retrospectivo, internacional, com cerca de 700 pacientes com diagnóstico de LDGCB refratários, tratados de forma convencional. O SCHOLAR-1 incluiu um *pool* de dados de 2 estudos de Fase 3 (*Lymphoma Academic Research Organization-CORAL and Canadian Cancer Trials Group LY.12*) e 2 coortes observacionais (*MD Anderson Cancer Center and University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence*) (Crump et al, 2017).

Mielossupressão, SLC e complicações neurológicas destacaram-se como as principais toxicidades observadas. Outro ponto importante, apesar de o alvo ser o CD19 e ter uma expectativa de indução de aplasia de células B, a frequência de eventos infecciosos de longo prazo graves foi rara. O fato de os pacientes com respostas duradouras recuperarem as células B sugere que a duração das respostas não necessita de longa persistência das células CAR-T funcionais. Em suma, o desenho do estudo, assim como o desenvolvimento das fases está bem documentado e consistente. Faz parte ainda desta proposta a indicação de uso do Yescarta® para o tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recaído ou refratário após duas ou mais terapias sistêmicas anteriores, que descreveremos adiante.

No dossiê há vários documentos com a descrição das hipóteses e planejamento estatístico. No documento Sinopse do Relatório do Estudo Clínico, de 31 de março de 2017, encontra-se bem detalhada a descrição da hipótese estatística. Com o objetivo de analisar a taxa de resposta, foi usado o "*single group design*" em que foi comparada a resposta dos pacientes com uma taxa de resposta pré-especificada de 20% estabelecida com base em dados históricos em pacientes com LDGCB refratários. O teste de eficácia teve um poder de pelo menos 90% para distinguir entre uma terapia ativa com uma resposta verdadeira de 40% e uma terapia com taxa de resposta de 20% ou menos com o uso de erro-alfa (*one-sided*) de 0.025. Em relação à estatística, a análise primária foi conduzida quando 92 pacientes puderam ser avaliados 6 meses após a infusão de Yescarta®. As análises de eficácia e segurança foram reportadas numa análise de intenção modificada de tratamento com todos os pacientes que receberam o produto. Também foi realizada uma análise atualizada de todos os pacientes tratados no estudo Fase 1 e 2 do ZUMA-1, com um ano e dois anos de acompanhamento. Na sinopse do dossiê, encontra-se os dados referentes ao planejamento do número de pacientes a serem incluídos em cada uma das fases: Na Fase 1, a inclusão planejada era de 6 a 24 indivíduos, e foram incluídos 9 pacientes.

Na fase 2, a inclusão planejada era de 72 indivíduos na Coorte 1 e 20 indivíduos na Coorte 2, foram incluídos 111 indivíduos. Para Fase 2, foram definidas duas análises parciais pré-especificadas e 1 análise primária. A primeira análise parcial (IA1) foi uma análise de futilidade conduzida quando 20 indivíduos no conjunto mITT da Coorte 1 puderam ser avaliados com relação à resposta na avaliação da doença de 3 meses. A segunda análise (IA2) devia ser conduzida quando 50 indivíduos no conjunto mITT da Coorte 1 puderam ser avaliados com relação à resposta na avaliação da doença de 3 meses. O nível alfa nominal usado para a avaliação de eficácia em IA2 foi de 0,017. Ambas as análises de IA1 e IA2 foram concluídas. Em suma, o tratamento estatístico dos estudos clínicos foi adequado e cuidadoso.

O estudo ZUMA-5 é um estudo Fase 2 multicêntrico, grupo único, aberto conduzido em 15 centros nos EUA e 2 na França, com pacientes com Linfoma Folicular (LF) recaído/refratário. Um total de 153 pacientes foram submetidos a leucoaférese e o produto foi fabricado para todos os pacientes. Entre os pacientes elegíveis para análise primária (n=104, 84 LF), a taxa de resposta global foi de 92% e 74% com RC. O tempo de acompanhamento mediano foi de 17,5 meses. Entre os 84 pacientes com LF, 79 (94%) atingiram resposta global, sendo 66 (79%) com RC. Na data de setembro 2020, 148 pacientes tinham recebido o produto (124 LF) e foram incluídos na análise atualizada. Nesta, 92% dos 109 pacientes apresentavam resposta (94% em LF). Dos 83 que tinham atingido RC, 73% permaneciam em RC (74% para LF) no corte da análise dos dados. Houve também conversão de RP para RC em 50% dos inicialmente em RP. Aos 18 meses, a estimativa de sobrevida livre de progressão foi de 64,8% e de sobrevida global foi de 87,4%. Em suma, em relação à eficácia, foram encontradas altas taxas de resposta global e resposta completa, e na análise com atualização do tempo de acompanhamento, estas respostas se mostraram duradouras. As taxas de resposta em LF são aparentemente maiores que dados prévios com outras drogas e dados do estudo retrospectivo SCHOLAR-5 (94% vs 50%). E ainda, embora o estudo não tenha poder estatístico para avaliar diferenças entre subgrupos, também foram encontradas respostas consistentes em pacientes de maior risco (POD24, progressão em 24 meses, grupo de alto- risco) e pacientes com LF submetidos a TMO autólogo prévio. Cabe ressaltar que o tamanho da amostra foi calculado para pelo menos 80 pacientes com LF avaliados na análise primária, com poder de 93% para definir como tratamento ativo se uma taxa global de 60% de resposta fosse atingida, usando como controle dados prévios históricos de 40% de resposta com valor *p one sided* de 0.024. A taxa de controle histórica para resposta global foi determinada antes do estudo ter começado e foi estimada com base nos resultados de dados disponíveis limitados sobre as terapias aprovadas nos EUA para LF r/r após 2 ou mais linhas anteriores de terapia. Na análise primária, todos os desfechos de

atividade foram avaliados *per-protocol* em pacientes com LF que tivessem sido seguidos por pelo menos 12 meses após a primeira resposta. Cinco análises parciais foram realizadas, sendo duas planejadas, quando 10 dos 30 pacientes tivessem sido acompanhados por 4 semanas. Um Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança independente foi constituído para fazer recomendações de condução de estudo, com base em uma análise de risco *versus* benefício. Em suma, o estudo em LF também está bem documentado em relação ao planejamento, desenho, desfechos, critérios de inclusão e exclusão.

Em relação aos LDGCB, são apresentados na petição do registro os resultados de estudo Fase 1 e Fase 2, bem como os resultados de gerenciamento de risco. O produto já está em uso para tratamento de terceira-linha do LDGCB nos Estados Unidos e em muitos países da Europa desde 2017, onde foram aprovados com os resultados dos estudos apresentados. A população alvo deste estudo tem sobrevida mediana de 6 meses com os tratamentos disponíveis hoje no Brasil. Três estudos randomizados compararam produtos CAR-T com transplante autólogo de medula óssea como tratamento de segunda-linha para pacientes com LDGCB com perfil de alto risco. Dois destes estudos se mostraram benéficos em comparação com o tratamento convencional. Com base em um destes estudos (ZUMA-7), que usa o produto Yescarta®, foi obtida no início de abril de 2022 a aprovação nos Estados Unidos para esta nova indicação (tratamento de segunda-linha do LDGCB para paciente com perfil de alto- risco). Em relação aos linfomas indolentes, são apresentados os resultados de estudo fase 2, que foram recentemente publicados. A aprovação pelo FDA para esta indicação (LF) é datada de 2021. Do ponto de vista dos requisitos para os resultados clínicos propostos, a empresa cumpriu com os requisitos estabelecidos pela RDC n. 505/2021.

4.2.3. Segurança Clínica:

O conjunto de dados referentes para a análise de segurança foi composto por dados de 108 pacientes do estudo ZUMA-1 (7 pacientes na Fase 1 e 101 pacientes na Fase 2), considerados como fonte principal de informações de segurança. Os pacientes foram tratados com doses de células CAR-T de 1,1-2,2 x 10⁶ células CAR T/kg de peso corporal. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (70%), branco (90%) e dos EUA (99%). Reações adversas graves ocorreram em 55% dos pacientes. A maioria dos eventos adversos (EA) ocorreu no primeiro mês após a infusão do produto e foram reversíveis. Modificações nos cuidados de suporte foram implementadas com uso precoce de tocilizumabe e corticosteroides. Estudos específicos (coortes 4 e 6) foram organizados para testar estas estratégias. Houve aparente

benefício, pois as taxas de reações adversas graves e sua duração diminuíram durante o curso dos estudos.

Segue análise dos resultados disponibilizados da análise primária e de atualização do estudo Fase 2 do ZUMA-1. Quase todos os pacientes experimentaram alguns tipos de eventos adversos relacionados ao produto investigacional, sendo que muitos (mais de 80%) apresentaram eventos de Grau 3 ou superior e mais da metade em todos os estudos demonstraram EA relacionados ao produto investigacional. Os EA de grau 3 ou superior mais comuns foram neutropenia (78%), anemia (43%), trombocitopenia (38%), encefalopatia (30%), infecção por patógeno não especificado (19%), síndrome da liberação de citocinas (12%), infecção bacteriana (8%), afasia (7%), infecção viral (6%), delírio (6%), hipotensão (6%) e hipertensão (6%). As reações adversas mais graves e frequentes são a Síndrome da Liberação de Citocinas (SLC) (93%), encefalopatia (58%) e infecções (38%).

A síndrome de liberação de citocinas (SLC) ocorreu em 94 pacientes (93%), sendo que 12% deles experimentaram uma SLC de Grau 3 ou superior (grave, ameaçadora à vida e fatal). A maioria foi de grau baixo (37% Grau 1, 44% grau 2), 13% grau 3 ou mais (9% de grau 3, 3% grau 4 e 1% de grau 5). Os sintomas mais comuns da SLC de grau 3 ou mais foram febres (11%), hipóxias (9%) e hipotensões em 9%. Houve necessidade de uso de vasopressores em 17% dos pacientes. O tempo mediano após infusão até início da SLC foi de 2 dias e o tempo mediano de resolução foi de 8 dias. Os eventos neurológicos ocorreram em 65 pacientes (64%), 28% foram grau 3 ou mais. Eventos cardíacos foram observados, assim como a arritmia cardíaca, possivelmente agravada por distúrbios eletrolíticos séricos. A SLC foi a causa provável de um caso fatal de hemofagocitose linfocitária e um caso fatal de lesão cerebral após parada cardíaca. Os sinais ou sintomas mais comuns associados à SLC incluem febre (76%), hipotensão (41%), hipóxia (21%), taquicardia (21%) e calafrios (19%). Reações adversas graves que podem estar associadas à SLC incluem lesão renal aguda, fibrilação atrial, taquicardia ventricular, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, síndrome de vazamento capilar, hipotensão, hipóxia e síndrome de ativação de macrófagos/linfocitose hemofagocítica.

Os eventos neurológicos grau 3 mais comuns foram encefalopatia (21%), estado confusional (9%), afasia (7%) e sonolência (7%). A mediana do tempo de instalação ocorreu no dia 5, com mediana de resolução no dia 17 após infusão. Todos os outros eventos neurológicos se resolveram, exceto 4 eventos que permaneciam no momento da morte dos pacientes (2 óbitos por doença progressiva e 2 óbitos por outros EA).

Na análise atualizada de segurança em 1 ano, dez pacientes apresentaram EA (incluindo nove infecções em 8 pacientes). Um total de 44 pacientes (44%) morreram de causas que incluíram: progressão do linfoma (37 pacientes), eventos adversos (em 3 pacientes, incluindo 2 com eventos relacionados a SLC e 1 por embolia pulmonar não relacionado ao produto) e outros 4 por causas e tratamentos subsequentes não relacionados ao produto.

A Síndrome de Lise Tumoral (SLT) parece ser menos comum, como sugerido pela baixa incidência de lesão renal aguda, hipercalemia, hiperfosfatemia e aumento do ácido úrico. Para minimizar o risco de SLT, pacientes com ácido úrico elevado ou alto volume tumoral deve receber profilaxia antes da infusão de Yescarta®. Torna-se importante monitorar os sinais e sintomas de SLT e gerenciar os eventos

Não houve casos de replicação de retrovírus ou neoplasias secundárias relacionadas ao produto até o momento da análise. O risco de replicação de retrovírus ocorrer em pacientes tratados com axicabtageno ciloleucel é considerado baixo, devido ao design do vetor e sua produção, bem como à rigorosa testagem na liberação do produto final.

A taxa de mortalidade de 3% de óbito relacionado ao procedimento é comparativamente favorável em relação ao transplante alogênico. Dezoito dos 108 pacientes apresentaram citopenias grau 3 após 3 meses. Após 3 meses da infusão, seis (17%) dos 35 pacientes avaliáveis com resposta apresentavam células B detectáveis no sangue periférico, aos nove meses 61% e em 24 meses 75% dos pacientes apresentavam células B detectáveis no sangue periférico. Um total de nove pacientes (8%) dos 108 pacientes receberam terapia intravenosa com imunoglobulinas entre a infusão de Yescarta® e o dia da alta hospitalar da primeira internação. Cumulativamente, trinta e três pacientes (31%) receberam imunoglobulinas de acordo com a escolha do médico assistente.

No estudo ZUMA-5, o perfil de segurança de Yescarta® foi consistente com o perfil de segurança conhecido de Yescarta® em outras indicações aprovadas. Nenhum novo sinal de segurança foi identificado. Os pacientes deste estudo apresentaram perfil de toxicidades em geral reversível e aparentemente mais favorável do que os estudos prévios com LDGC. Esta observação pode advir de uma melhora na abordagem clínica das complicações dos pacientes. Neste estudo, 22% dos pacientes com LF não apresentaram SLC e foi observado menor número de eventos neurológicos. Para examinar abordagens de redução da incidência e gravidade da SLC e eventos neurológicos após o tratamento com Yescarta®, estudos de coortes adicionais foram acrescentadas à Fase 2 do ZUMA-1 (posteriormente referidas como coortes de

gerenciamento da segurança da Fase 2). Para cada coorte, o protocolo do ZUMA-1 foi modificado pela implementação de uma estratégia de gerenciamento da segurança de SLC e eventos neurológicos.

Quatro coortes de gerenciamento da segurança foram avaliadas (Coortes 3, 4, 5 e 6). A Coorte 4 investigou intervenção precoce com corticosteroides e/ou tocilizumabe e levetiracetam profilático, enquanto a Coorte 6 está investigou a mesma orientação de controle de toxicidade, conforme usada na Coorte 4 com a adição do uso profilático de esteroides. Os resultados foram apresentados detalhadamente no dossiê bem como nos artigos já publicados. Além disso, os dados de "vida real" da utilização do produto em países onde esta indicação já foi autorizada corroboram os dados de eficácia e segurança dos estudos realizados.

A imunogenicidade de Yescarta® foi avaliada usando um ensaio imunoenzimático para a detecção de anticorpos de ligação contra o FMC63, o anticorpo originário do CAR anti-CD19. Três pacientes testaram positivo para anti FMC63 antes de serem tratados com Yescarta®. Assim a imunogenicidade foi categorizada como risco potencial.

Lesões por agulha podem ocorrer no processo de administração, embora tenham sido observadas estratégias para ao minimizar o risco durante o manuseio de fluidos corporais e agulhas. Não há nenhum relato de profissional de saúde com exposição ao Yescarta® durante o estudo ZUMA-1. A transmissão de agentes infecciosos via produto foi categorizada como risco potencial. O vetor retroviral PG13-CD19-H3 usado para transdução de células T autólogas derivadas do paciente é defeituoso em replicação, e até o momento, nenhum retrovírus competente para replicação foi detectado em lotes de vetor ou de produto final, sendo este considerado um risco baixo, categorizado como risco potencial.

A segurança e eficácia do Yescarta® devem ser monitoradas de perto, e os pacientes devem receber orientações claras sobre os possíveis riscos e benefícios do tratamento. Medidas preventivas devem ser implementadas para minimizar o risco de eventos adversos graves, e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante e após a infusão do Yescarta® para detectar qualquer sinal de toxicidade. O tratamento de eventos adversos deve ser realizado de acordo com as diretrizes padrão, e medidas de suporte devem ser prontamente disponibilizadas conforme necessário.

4.2.4. Populações especiais

- *Pacientes com infecção por HIV, HBV e HCV*

Existe uma experiência muito limitada com a fabricação de Yescarta® para pacientes que são positivos para HIV, HBV, HCV e HTLV (vírus linfotrófico de células T humanas). A reativação do HBV, em alguns casos resultando em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, pode ocorrer em pacientes tratados com medicamentos direcionados contra as células B. A triagem para HIV, HBV, HCV e HTLV deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes da coleta de células para fabricação.

- *População pediátrica*

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

- *Idoso*

Nenhum ajuste de dose foi necessário em pacientes com idade ≥ 65 anos. A eficácia foi consistente com a população geral de pacientes tratados.

- *Idade e sexo*

Nenhuma diferença pode ser observada para covariáveis como idade e sexo em termos de parâmetros farmacocinéticos.

- *Raça*

Houve um tamanho de amostra limitado de pacientes asiáticos (N = 3). O pico mediano de células CAR-T foram comparáveis aos de “outros” (n=11). No entanto, deve-se notar que o tamanho da amostra para indivíduos não brancos é pequeno.

5. AVALIAÇÃO DE RISCO E BENEFÍCIO

O padrão atual de cuidados para os pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) agressivo de células B recidivante ou refratário é a quimioterapia de segunda linha mais a realização do transplante autólogo de células-tronco. No entanto, apenas metade dos pacientes com doença recidivante/refratária podem ser submetidos ao transplante, pois os outros são inelegíveis (devido a resposta inadequada à terapia de segunda linha, falha na mobilização de células-tronco ou presença de comorbidades). Esses pacientes não têm opções terapêuticas neste estágio da doença que promova cura ou aumento de sobrevida significativo e, portanto, apresentam uma clara necessidade médica não atendida.

O conjunto de dados de desenvolvimento não clínico fornecido foi limitado devido ao tipo de produto e às imprecisões dos modelos animais disponíveis para investigar aspectos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e de toxicidade clássicos, neste contexto considerado suficiente. Os dados não clínicos *in vitro* e *in vivo*, que abordam a expressão do CAR CD19 em células T transduzidas, a ativação específica das células CAR-T CD19, a atividade anti-linfoma *in vivo* e a persistência das células CAR-T CD19 substitutas, e a aplasia de células B como um efeito esperado *on-target/off-tumor*, foram considerados adequados à compreensão do produto e suas potencialidades terapêuticas.

Nos estudos clínicos principais apresentados que subsidiaram o registro sumarizam a taxa de resposta objetiva (*Objective Response Rate* - ORR), baseada na população ITT e na avaliação central, de 66% (IC 95%: 56%, 75%), com uma taxa de resposta completa de 47%. A taxa média de remissão da terapia de resgate, com base nos resultados do estudo SCHOLAR-1, é de cerca de 25,7%. As ORRs médias para cada subconjunto variaram de 67% a 99% e foram comparáveis à ORR para a população dos estudos de Fase 2 como um todo (83%) com base na mITT e na avaliação do investigador.

As reações adversas mais sérias e frequentes observadas foram a SLC (93%), encefalopatia (58%) e infecções (38%). A maioria dos eventos adversos agudos relatados provavelmente são consequências da SLC, como febre, calafrios, taquicardia, alterações eletrolíticas séricas, dor de cabeça e mialgia, sendo as consequências para o funcionamento de órgãos importantes como hipóxia, hipotensão, distúrbios do ritmo cardíaco e lesão renal aguda, inclusive dois dos óbitos relatados. A disponibilidade do medicamento tocilizumabe em todos os hospitais deve ser garantida e estar disponível ao paciente antes do início da infusão do produto. Os hospitais, centros coletadores de materiais de partida e profissionais da saúde devem estar devidamente licenciados pela vigilância sanitária local competentes e qualificados pela empresa detentora do registro no Brasil.

Os aspectos gerais da qualidade do Yescarta® avaliados são considerados aceitáveis. Os diversos documentos apresentados estão em conformidade com as normativas e diretrizes existentes e aplicáveis. O processo de fabricação dos componentes ativos (vetor e células transduzidas) são adequadamente descritos, controlados e validados, sendo estabelecidas as caracterizações e especificações apropriadas. O processo de fabricação do produto acabado foi satisfatoriamente descrito e validado. A qualidade do produto é controlada por métodos e testes especificados e validados.

A base de dados de eficácia e segurança foi considerada limitada em termos de tamanho de amostra estudada e monitoramento dos efeitos clínicos e de segurança de longo prazo. Desta forma estudos de monitoramento foram planejados com o propósito de caracterização adicional de riscos identificados, avaliação adicional de riscos potenciais e informações faltantes, bem como confirmação da compreensão dos parâmetros da eficácia.

CONCLUSÃO

O benefício do tratamento com Yescarta® foi considerado clinicamente relevante e favorável em relação ao perfil de segurança e risco detectado, considerando o contexto terapêutico e os resultados de desenvolvimento observados.

6. DO REGISTRO NO BRASIL

- RESOLUÇÃO-RE Nº 3.507, DE 24 DE OUTUBRO DE 2022

(DOU 203 - 25/10/2022)

Detentor do registro no Brasil: Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

CNPJ: 15.670.288/0001-89

Nº do Registro: 109290013 Validade do Registro: 10/2027

Foram necessários 265 dias de avaliação e adequação da empresa desde a submissão dos documentos pela Gilead à Anvisa até a publicação do deferimento final, considerando os prazos de análise de riscos e benefícios da Agência, inspeção de Boas Práticas de Fabricação nas plantas produtoras do componente ativo e produto final, e das respostas ao cumprimento das exigências por parte da empresa.

Foram realizadas inúmeras discussões e avaliações técnicas entre Anvisa e a empresa Gilead para regularização do processo no Brasil, bem como definição de Termo de Compromisso para subsidiar um registro sob condições específicas, mecanismos de qualificação de serviços de saúde e profissionais da saúde, bem como estratégias de exportação de material de partida e importação do produto acabado. A Anvisa contou com a colaboração técnica dos especialistas *ad hoc* da Rede Nacional de Especialistas em Terapia Avançada (RENETA).

6.1. Termo de compromisso

Por se tratar de um produto de terapia gênica *ex vivo* indicado para o tratamento de pacientes com linfomas recidivados ou refratários, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, atendendo aos pressupostos da RDC 505/2021, a Anvisa concedeu o registro do Yescarta® mediante assinatura de Termo de Compromisso com obrigações de produzir e fornecer dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica e segurança de longo prazo. Neste sentido a empresa se comprometeu a realizar estudo de registro para avaliar a conformação de aspectos de segurança e a eficácia de Yescarta® (axicabtageno ciloleucel) a longo prazo em pacientes brasileiros.

Para informações adicionais sobre o Termo de Compromisso acesse ao Portal da Anvisa.

6.2. Certificação de BPF

A Anvisa realizou processos avaliativos de Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) dos produtores do componente ativo (incluindo os vetores virais utilizados nos processos de modificação genética das células e a produção das células transduzidas) e do produto final, concluindo que o processo de fabricação do Yescarta® demonstra ter qualidade consistente e controlada.

➤ RESOLUÇÃO-RE Nº 2.577, DE 9 DE AGOSTO DE 2022

- ✓ Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

Fabricante: Kite Pharma, Inc., Califórnia, Estados Unidos

➤ RESOLUÇÃO-RE Nº 2.578, DE 9 DE AGOSTO DE 2022

- ✓ Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

Fabricante: Kite Pharma, Inc., Califórnia, Estados Unidos

➤ RESOLUÇÃO-RE Nº 2.579, DE 9 DE AGOSTO DE 2022

- ✓ Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

Fabricante: SAFC Carlsbad Inc., Califórnia, Estados Unidos.

➤ **RESOLUÇÃO-RE Nº 2.580, DE 9 DE AGOSTO DE 2022**

- ✓ Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

Fabricante: Kite Pharma EU B.V. Holanda

➤ **RESOLUÇÃO-RE Nº 2.581, DE 9 DE AGOSTO DE 2022**

- ✓ Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

Fabricante: Kite Pharma EU B.V., Holanda.

6.3. Informação da CTNBIO (autorização do OGM)

O produto também foi avaliado e aprovado como um derivado de organismo geneticamente modificado (OGM) pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações.

No âmbito das competências do art. 14 da Lei 11.105/2005, a CTNBio considerou que as medidas de biossegurança propostas pela empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. (CQB: 577/22) atendem às normas e à legislação pertinente, que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal. Segundo informações da CTNBio a atividade da empresa no Brasil foi considerada não potencialmente causadora de significativa degradação do meio ambiente ou da saúde humana (EXTRATO DE PARECER TÉCNICO Nº 8.242/2022 - Publicado em: 20/10/2022 | Edição: 200 | Seção: 1 | Página: 9).

7. REFERÊNCIAS

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012**, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/.

Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, Comber H, Dimitrova N, Leinonen MK, Siesling S, van der Zwan JM, Van Eycken L, Visser O, Žakelj MP, Anderson LA, Bella

F, Kaire I, Otter R, Stiller CA, Trama A; **RARECAREnet working group. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study.** Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1022-1039. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687376/>.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. **Cancer statistics, 2019.** CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA Cancer Journal Clinical 2021; 71 (3): 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. **Tipos de câncer: Linfoma de Hodgkin [Internet].** 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de informática do SUS [Internet]. **Sistema de informação de Mortalidade.** Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10mt.def>.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. **Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma.** N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. **Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma.** Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):4149-4155. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34478487/>

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. **Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre,**

phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518502/>

Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. **Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study.** Blood. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774879/>

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. **All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma.** N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):640-654. doi: 10.1056/NEJMoa2116133
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34891224/>