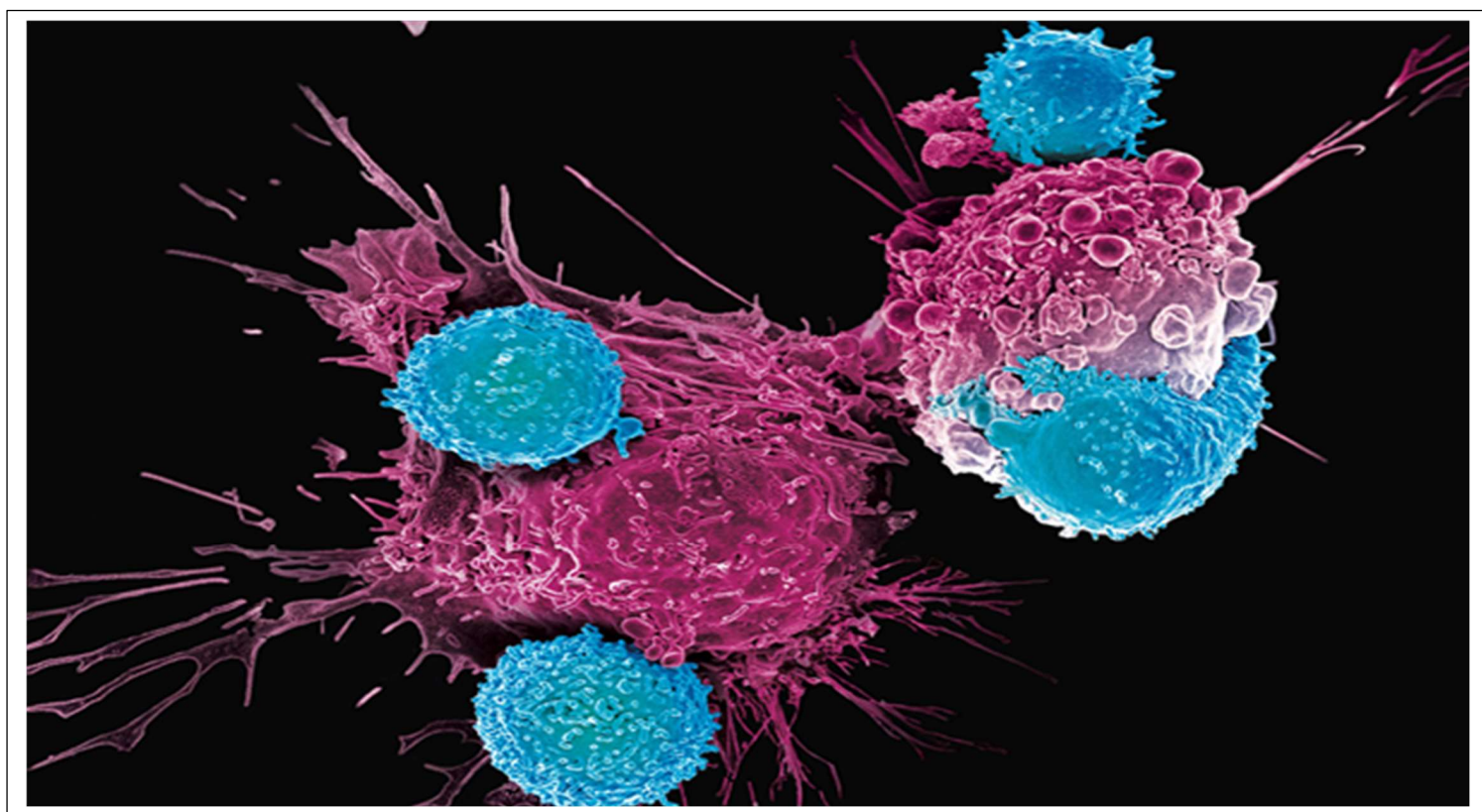
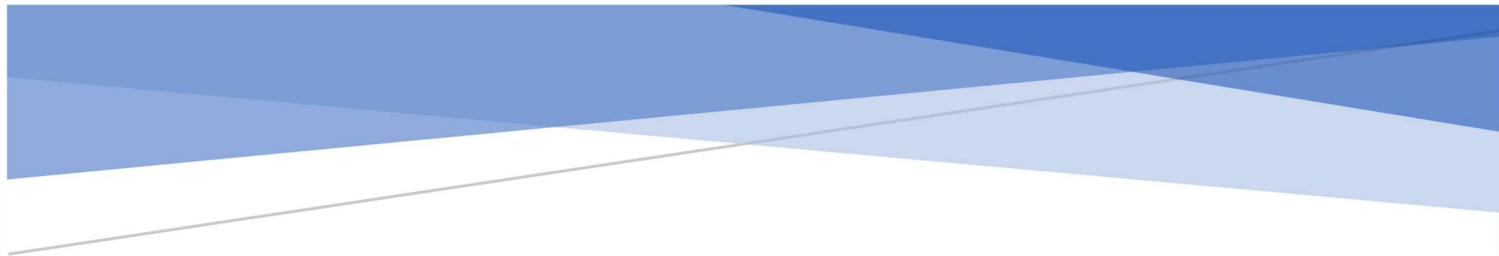




Resumo

Este documento almeja trazer Informações atualizadas sobre a Terapia CAR-T para o Gestor de Operadoras de Saúde brasileiro, objetivando que este obtenha um profundo conhecimento a respeito desta tecnologia, suas indicações clínicas, limitações e potencial terapêutico. Esta atualização focará nas últimas publicações científicas a respeito do tema, do monitoramento da segurança, uma vez que cada vez mais pacientes têm sido tratados em nosso meio, além de atualizações regulatórias pertinentes no Sistema de Saúde Privado Brasileiro.

Brasília, julho de 2025

A QUE SE PROPÕE ESTE MANUAL

Este documento, que o nobre leitor tem em mãos, tem o objetivo de seguir capacitando o Gestor no entendimento deste novo cenário terapêutico; fornecendo informações científicas atualizadas e delineando de forma clara e concisa o papel que a tecnologia CAR-T ocupa atualmente no tratamento de algumas doenças de difícil manejo, conforme a literatura atual.

Este manual, nesta versão renovada, atualizada e resumida, busca servir como um guia abrangente e deve ser tão útil quanto um norteador, contendo as últimas evidências científicas mais relevantes, além das atualizações científicas que vieram ao conhecimento dos médicos prescritores desde o último número deste documento (publicado há aproximadamente 1 ano, neste mesmo periódico). Acrescentaremos um capítulo sobre o monitoramento da segurança da tecnologia e discutiremos os últimos avanços regulatórios ocorridos em nosso país, além do nosso entendimento sobre necessidades futuras. Por isso, informações referentes a conceitos básicos da tecnologia são, agora, apresentadas de maneira resumida, uma vez que entendemos que o leitor já estará familiarizado com conceitos por nós já publicados. Para aquele que visa um maior detalhamento especificamente destes conceitos básicos, sugere-se voltar ao documento anterior. Por fim, visamos continuar produzindo uma ferramenta útil para estabelecer-se uma linha de raciocínio gerencial, além de ajudar na tomada das melhores decisões para um controle eficaz da jornada do paciente que necessita de CAR-T.

Autores¹:

Prof. Dr. Marcos Santos MD PhD

Dr. Joao Paulo Reis Neto MD

Dr. Leandro Brust MD

¹ Colaboraram nas versões iniciais deste documento, presentemente atualizado: Celso Gondo, Pedro Henrique Arruda de Moraes, Marlos Volnei Moraes

Sumário

INTRODUÇÃO	1
ASPECTOS GERAIS DA ASSISTÊNCIA.....	3
ETAPAS DA JORNADA DA TERAPIA CAR-T E CUIDADOS ESTRATÉGICOS.....	6
PREPARO DO CENTRO PARA REALIZAR A TERAPIA CAR-T	6
SELEÇÃO DOS PACIENTES	7
LEUCAFÉRESE	8
TERAPIA DE PONTE	8
CONDICIONAMENTO E LINFODEPLEÇÃO	10
RECEPÇÃO E DESCONGELAMENTO	11
EVENTOS ADVERSOS E POSSÍVEIS CONDIÇÕES ADQUIRIDAS	13
COMPLICAÇÕES NO CURTO PRAZO: DIA 1 AO DIA 28	13
COMPLICAÇÕES NO MÉDIO PRAZO: D28 AO D100	15
COMPLICAÇÕES NO LONGO PRAZO.....	16
EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS POR PATOLOGIA:.....	19
LINFOMA.....	19
Linfoma difuso de grandes células B (DLGCB)	19
Linfoma Folicular (LF)	25
Linfoma de Células do Manto (LCM).....	28
LEUCEMIA	30
A Leucemia linfoblástica aguda: resumo da patologia	30
MIELOMA MÚLTIPLO	34
Resumo da patologia	34
MONITORIZAÇÃO DA SEGURANÇA.....	41
Monitoramento de axicabtagene ciloleucel no Brasil	42
Monitoramento de ciltacabtagene autoleucel no Brasil	48
Monitoramento de Tisagenlecleucel no Brasil	52
REGULAÇÃO	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

INTRODUÇÃO

A Terapia de Células T com Receptores Quiméricos (Terapia CAR-T) envolve uma técnica de engenharia genética que introduz um pedaço de DNA na célula T do paciente, com o auxílio, geralmente, de um vetor viral. Essa manipulação inicia a produção de receptores CAR (receptor quimérico de antígeno) pela célula T do paciente. Ou seja: uma célula CAR-T é uma célula que passou por uma modificação genética. Essa modificação “ensina” a célula a produzir o receptor CAR. Uma vez produzido, este receptor migra para a superfície da célula, que passa, então, a ser capaz de reconhecer e atacar as células que estão causando a patologia, para a qual se objetiva o tratamento. Para o seu funcionamento, são necessárias enzimas capazes de cortar o DNA ou o RNA. Evoluindo a cada ano, a descoberta do sistema CRISPR (Conjunto de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas) foi um grande salto para a capacidade da biotecnologia. Este sistema simplifica e diminui o custo da produção na engenharia genética. É composto por um “guia” de RNA para direcionar o ponto de corte no DNA e uma “tesoura” propriamente dita (1). É através do sistema CRISPR que a edição gênica vem se popularizando.

Dados mostram que um mês de espera suplementar, por motivos diversos, para a preparação e processamento do CAR-T, pode aumentar a mortalidade média relativa em até 6,2%, e esta é uma informação de suma importância para que se extraia o melhor da tecnologia. Para o sistema de saúde, sob a ótica da gestão dos recursos e principalmente diante de uma terapia que tem um custo extremamente elevado, este dado mostra o quão importante é a fluidez dos processos para um melhor resultado para o paciente (2), com consequente melhor aproveitamento do recurso financeiro utilizado.

Sob o ponto de vista da regulação, é fundamental que, antecedendo as autorizações, os sistemas de saúde e os envolvidos:

- Desenvolvam o sistema de autorização para que identifique solicitações específicas com referência ao procedimento ou medicamento envolvendo a tecnologia CAR-T (códigos, documentos necessários e eventuais checklists), evitando mantê-las em conjunto com as rotinas de autorização que envolvam procedimentos em geral;

- Reconheçam a lista atualizada de profissionais e/ou instituições credenciados para atendimento ao processo (médicos solicitantes, organizações solicitantes, rede prestadora, medicamentos incorporados);
- Elaborem e promovam um checklist, analógico ou digital, referente a documentação necessária, constando codificações dos procedimentos, honorários profissionais, materiais, medicamentos, hospitais credenciados, diárias, taxas e até previsão de pagamentos por bundles que tenham sido negociados antecipadamente, se houver;
- Estabeleçam mecanismos de regulação que possibilitem um contato mais ágil com os solicitantes e/ou seus representantes, para eventuais dúvidas quando da recepção dos casos para análise;
- Construam lista de profissionais e de fluxo de regulação para desenvolvimento de 3ª opinião ou junta médica em casos de divergência, não solucionável por acesso direto ao solicitante. É possível, inclusive, que todos os casos que envolvam o emprego sejam, necessariamente, avaliados por uma junta médica, haja vistos os custos envolvidos;
- Escolham e executem processos de comunicação eficazes (por exemplo contato direto ou por meio digital) para manter paciente, familiares e responsáveis informados sobre o andamento do processo, visando conforto e orientação de todos os envolvidos

Como complemento às propostas acima, os autores deste texto entendem que, desde o ponto de vista da formação e organização de políticas de saúde, papel exercido pelas agências reguladoras, públicas ou privadas, seria altamente enriquecedor o desenvolvimento de sistemas de educação dos envolvidos, desde os pacientes elegíveis, familiares, profissionais administrativos e técnicos e, também, organizações e sistemas de atenção do sistema de saúde, objetivando a compreensão de riscos e benefícios do processo, especificando chances de sucesso e os riscos de complicações e de necessidade de novas intervenções, com base nas evidências disponíveis, definindo em cada nível do processo as responsabilidades tanto clínicas como administrativas. Os autores esperam que este Guia possa colaborar significativamente neste sentido.

ASPECTOS GERAIS DA ASSISTÊNCIA

A integração dos pacientes em uma grande rede de cuidados, principalmente aqueles que residem em regiões fora daquela em que será aplicado o CAR-T, parece ser um grande desafio. Há sempre o risco de uma deterioração clínica muito rápida. Os encaminhamentos do CAR-T geralmente ocorrem através de um contato pessoal entre o médico prescritor e o paciente. Passando despercebidos pelos gestores, a falta de uma identificação prévia dos casos pode inviabilizar qualquer tipo de suporte mais apurado em questões como transporte, estadia e tempo de espera. Dessa forma, recomenda-se a discussão sobre a constituição e implementação, nas Operadoras de Saúde, de um Núcleo Administrativo e de Regulação específico, que tenha uma modelagem de trabalho envolvendo o processo de “navegação” por profissionais capacitados para acompanhar o paciente durante a linha de cuidados. Este núcleo seria capaz de detectar precocemente os pacientes potencialmente elegíveis, fornecer as orientações e suporte logístico necessários, bem como ajudar na implementação, por parte dos Prestadores, de Centros Referenciados de Cuidado, capazes de sustentar o acompanhamento desses pacientes durante as fases de preparação, infusão e pós infusão.

Recomenda-se que cada centro tenha um médico designado como responsável pelo CAR-T. Como os centros são distribuídos de forma irregular, a questão logística sempre é um grande desafio; portanto, todo e qualquer fluxo deve ser otimizado. Uma estratégia implementada na Itália, na região de Emilia-Romagna, foi a implantação de uma rede regional, com as decisões sobre a elegibilidade e sobre a lista de espera sendo tomadas pelo centro coordenador (3).

A questão do financiamento do CAR-T passa por muitas dificuldades, como é o caso da heterogeneidade das tarifas em nível macrorregional. De forma indireta, mas ainda conectado ao aspecto econômico, há também a limitação quantitativa da capacidade de atendimento do centro referenciado, o que pode gerar uma “lista de espera” e, consequentemente, aumentar os riscos de desperdício de recursos. Um ponto fundamental que envolve o tratamento no período de espera diz respeito à necessidade ou não de que o paciente permaneça no ambiente hospitalar que fará a sequência dos passos da intervenção, o que deverá ser ajustado em função das características e das condições clínicas

do doente. Entende-se que seja estrategicamente crucial discutir e implementar processos de gestão clínica para dar garantias ao financiador.

Modelos de pagamento que estejam vinculados a indicadores de desfechos pretendidos para o caso em tratamento, como pagamento por valor, *bundle* por episódio de cuidado, bônus por metas, performance entre outros podem ser ajustados para acordos gerais ou pontuais. A combinação de modelos de remuneração quantitativos como *fee for service* ou “pacotes” associados a modelos qualitativos, como os citados anteriormente, pode facilitar acordos de pagamentos e são ideias defendidas pelos autores deste documento.

É importante a discussão e elaboração de acordos/protocolos quanto à correta execução parcelada das várias etapas do tratamento, não só pela grande possibilidade de intercorrências clínicas naturalmente relacionadas à evolução da doença, como ao surgimento de falhas no processo que comprometam o desfecho do tratamento como um todo. O acordo deve prever insucessos parciais ou completos, de acordo com a complexidade de cada paciente, para que não haja ônus exclusivo de um ou outro financiador.

Uma boa reflexão sempre pode ser extraída de experiências pregressas. Dentre as inúmeras barreiras enfrentadas na operacionalização do CAR-T no sistema de saúde italiano, Jommi et cols. apontam algumas que podem ser particularmente relevantes para o sistema de saúde brasileiro (3):

- A escassez de profissionais e de centros qualificados e com responsabilidade sobre os pacientes;
- A falta de espaços e infraestrutura especializada, que têm que competir com outras prioridades;
- A falta de um planejamento adequado, sobretudo em nível nacional, que possa integrar as necessidades regionais com as nacionais, hierarquizando as redes de alta complexidade;
- Idealmente, o planejamento estratégico deve começar antes das aprovações. A avaliação dos centros referenciados deve usar índices que estimulem as suas

qualificações, identificando oportunidades de melhoria e ampliando a sua performance. Os índices elencados abaixo podem ajudar a criar um padrão para a tecnologia em estudo:

- Número de tratamentos;
- A eficiência no acesso aos tratamentos;
- A qualidade dos cuidados avaliadas através de desfechos intermediários e finais, validados cientificamente;
- O acompanhamento da conformidade nos processos administrativos feitos por equipe especializada de auditoria;

ETAPAS DA JORNADA DA TERAPIA CAR-T E CUIDADOS ESTRATÉGICOS

PREPARO DO CENTRO PARA REALIZAR A TERAPIA CAR-T

Alguns requisitos mínimos são necessários para que um Centro possa realizar o uso clínico das células CAR-T:

- Equipe de médicos hematologistas disponível e acessível 24 horas/7 dias;
- Proporção sugerida de ao menos 1 enfermeiro para cada 4 pacientes na unidade onde o tratamento será realizado, garantindo monitoramento contínuo do paciente²;
- Unidade de Terapia Intensiva (UTI) disponível e próxima, com colaboração bem estabelecida entre os setores e os profissionais intensivistas, que devem estar minimamente familiarizados com essa modalidade de tratamento e suas toxicidades;
- Equipe de médicos neurologistas treinada para reconhecer e tratar as complicações neurológicas (ICANS, do Inglês *Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome*);
- Unidade de pronto-atendimento com equipe de urgências/emergências disponível para suporte após a alta hospitalar, com ênfase nas especialidades cujas complicações clínicas sejam mais incidentes, possibilitando assim um tratamento mais específico e assertivo;
- Serviço de hemoterapia;
- Disponibilidade imediata de tocilizumabe (ao menos 2 doses antes de cada tratamento) na unidade onde o CAR-T será realizado;

² Hoje não existe, no Brasil, uma legislação própria para dimensionamento da equipe de enfermagem em unidades de transplante de medula óssea. Esse dimensionamento é realizado, de forma empírica, baseando-se nas regulamentações dos centros de terapia intensiva (Resolução COFEN 293 de 2004).

- Todos os membros das equipes descritas acima devem ser treinados para reconhecer e tratar as potenciais complicações da terapia com células CAR-T. Recomenda-se, ainda, reuniões periódicas entre as equipes e elaboração de um manual de procedimentos operacionais padrão (MPOP).

É importante ressaltar que estes pré-requisitos são todos (exceto o último) exigências para o credenciamento e habilitação de um serviço de transplante de medula óssea (TMO) autólogo ou alogênico no Brasil (4). Desta forma, as operadoras de saúde que já possuem experiência com centros credenciados de TMO podem ser facilitadoras da implantação das terapias baseadas em CAR-T, bem como da gestão da jornada dos pacientes candidatos ao tratamento.

SELEÇÃO DOS PACIENTES

Para otimizar as chances de sucesso terapêutico é fundamental que se proceda uma adequada seleção dos candidatos ao tratamento. Apenas portadores de patologias, para as quais o tipo específico de células CAR-T disponível já tenha sua eficácia evidenciada em estudos clínicos, devem ser pré-selecionados. Além de mitigar os potenciais riscos associados à terapia, devem ser selecionados apenas pacientes com uma condição clínica adequada, sem disfunções orgânicas ou comorbidades que, potencialmente, comprometam a capacidade de tolerar as toxicidades relacionadas ao tratamento (3, 5).

A avaliação inicial deve incluir exames de função cardíaca, renal, hepática, pulmonar e exame neurológico basal, similar a um TMO autólogo ou alogênico. Além disso, uma infecção ativa e não controlada pode ser agravada pela linfodepleção, pela síndrome de liberação de citocinas ou pela aplasia de células B induzida por CAR-T (em produtos anti-CD19). Níveis basais elevados de interleucinas também podem aumentar o risco de complicações agudas; sendo assim, a avaliação sorológica basal também é recomendada, nos mesmos moldes do TMO autólogo ou alogênico (12).

LEUCAFÉRESE

O agendamento da leucaférese deve ser feito em alinhamento com a fabricante do CAR-T, uma vez que, em algumas situações, a capacidade produtiva pode ser limitada e pode, também, ser um dos gargalos desta terapêutica. A criopreservação, ou não, de células mononucleares, no centro referenciado, depende de cada fabricante. Até o momento do envio, as células deverão ser conservadas em temperaturas que variam entre 2 e 8 graus Celsius ou criopreservadas, em temperaturas menores ou iguais a -120°C, a depender das especificações de cada fabricante. Nos dias que antecedem a coleta, serão feitos testes sorológicos para marcadores de doenças infecciosas e podem ser feitas avaliações por citometria de fluxo para contagem de células CD3+ e CD 45+, caso haja necessidade de uma concentração mínima de células. Cada tecnologia tem a sua particularidade, que deve obrigatoriamente ser seguida (5).

TERAPIA DE PONTE

Várias barreiras, médicas, sociais ou econômicas interpõem-se entre o paciente e a terapia que este pode, efetivamente, necessitar. Assim sendo, alguma terapêutica para mantê-lo vivo e apto para receber o tratamento pode ser necessária. Também chamada de *“bridging therapy”*, este conceito envolve a administração de terapias antineoplásicas entre a leucaférese e a administração do CAR-T, para controle temporário da doença (6). Um potencial obstáculo pode ser o fato de estarmos diante de um paciente com uma enfermidade grave rapidamente progressiva. Em estudos clínicos, entre 1 e 4% dos pacientes infelizmente faleceram antes de receber a terapêutica estudada neste documento (7, 8).

Um fator relevante adicional que merece ser mencionado é que se observou, nos estudos com Axicabtagene Ciloleucel, que pacientes com doença *bulky*, definida como tu-

mor com diâmetro > 10 cm, tinham maior risco de desenvolver toxicidade durante o tratamento com CAR-T. Assim, a terapia de ponte, com o objetivo de citorredução, também pode ser empregada objetivando a redução do risco de toxicidade (9).

O estudo ELIANA, que proporcionou a aprovação do tisa-cel (Tisagenlecleucel) para pacientes com leucemia linfocítica aguda de células B, autorizava o uso de terapia ponte. Um total de 87% dos pacientes recebeu a terapia, que não teve detalhes a respeito de sua composição descritos no artigo. O período médio entre a entrada no estudo e a infusão foi de 45 dias. O produto foi criopreservado (10).

A terapia de ponte não foi permitida no estudo ZUMA-1, que levou à aprovação do axi-cel para o tratamento de linfomas difuso de grandes células-B (LDGCB). Importante observar que o tempo médio de manufatura foi de 17 dias e que, dos 10 pacientes que entraram no estudo e acabaram não recebendo o tratamento previsto, um deles faleceu por progressão de doença (7). Por outro lado, um estudo publicado pelo US Lymphoma CAR-T Consortium avaliou o uso do axi-cel em 298 pacientes, em 17 centros naquele país. Ao contrário do estudo pivotal, a terapia de ponte foi utilizada em 53% dos pacientes e consistiu na combinação de agentes como esteroides, quimioterapia, radioterapia, e terapias alvo como lenalidomida ou ibrutinibe. Uma análise multivariada mostrou que pacientes recebendo terapia ponte tiveram sobrevida em 1 ano significativamente menor do que os pacientes que desta não necessitaram (56 vs. 81%, $p < 0,05$), indicando que estes pacientes são aqueles já com um estado geral mais comprometido ou com um tumor mais avançado; tendo, por isso, um pior prognóstico (9). Resultados semelhantes foram observados em estudos posteriores (11).

O estudo JULIET, que avaliou o tisa-cel em pacientes com LDGCB permitiu a terapia ponte e esta foi administrada em 92% dos pacientes que foram incluídos no estudo. A escolha das drogas utilizadas variou bastante, contendo regimes com rituximabe, gencitabina, etoposide, cisplatina, citarabina, ibrutinibe e lenalidomida. O tempo médio para a manufatura foi de 23 dias (8).

É importante destacar que esta fase do tratamento não tem como objetivo colocar o paciente em remissão da doença. Não existe um protocolo específico que deva ser utilizado, e as escolhas devem considerar aspectos da doença e do paciente. Regimes ante-

rios e efeitos colaterais do tratamento devem ser considerados. Deve-se evitar tratamentos com potencial mielossupressivo. Obviamente, este tratamento não deve ser suficientemente tóxico a ponto de aumentar os riscos de infecção, sangramento ou de alguma disfunção orgânica, levando a piora do estado geral do doente. Sendo assim, há casos em que a terapia ponte pode ser omitida (5, 6):

- Se a doença não é agressiva
- Se o volume de doença não é expressivo
- Se o tempo de preparo do CAR-T não é excessivamente longo
- Se estado do paciente não demanda

É importante, neste contexto, diferenciar a terapia de suporte/"*holding*" (pré-leucaférese) e a terapia ponte (pós-leucaférese): a terapia de suporte refere-se ao tratamento administrado antes da leucaférese, com o objetivo de controlar a doença e manter a estabilidade enquanto se espera pela aprovação da terapia das células CAR-T. Já a terapia ponte ocorre após a leucaférese, com o intuito de controlar a doença enquanto se espera pela manufatura das células CAR-T e de permitir que haja tempo para que as células CAR-T sejam fabricadas. O objetivo principal da terapia de suporte é estabilizar a doença e manter a condição do paciente até que o tratamento com as células CAR-T seja aprovado. Visa prevenir a progressão da doença durante o período de espera, enquanto que o propósito da terapia ponte, embora semelhante ao da terapia de suporte, ocorre após a leucaférese, visando controlar a doença, prevenir a progressão e em alguns casos diminuir o volume de doença para garantir o melhor desfecho para paciente, enquanto se espera que as células CAR-T sejam fabricadas e preparadas para a infusão (12).

CONDICIONAMENTO E LINFODEPLEÇÃO

Esta fase do tratamento tem como objetivo criar um ambiente imunológico favorável para o CAR-T através da diminuição da população de linfócitos, forçada pela quimioterapia. Múltiplos mecanismos como a eliminação de células imunossupressoras (células T

regulatórias, por exemplo), a redução de células T, B e NK, e bem como o aumento de citocinas homeostáticas (IL-7 e IL-15) e o aumento de moléculas co-estimulatórias nas células tumorais promovem um ambiente propício para a expansão e sobrevivência das células CAR-T in vivo (5, 13).

Como já foi apontado, o propósito neste momento é aumentar as chances de expansão e sobrevivência da população de células infundidas. A depleção pode ser feita através da radioterapia de corpo inteiro ou então através do emprego de drogas, isoladas ou associadas. Idealmente, deve ser seguido o regime descrito no ensaio clínico e apresentado na bula do produto. A escolha do esquema terapêutico depende muito da prática institucional, não existindo um protocolo consensual, embora sugira-se o seguimento do que foi validado nos estudos clínicos (14).

Sugere-se que toda e qualquer possível intervenção deva ser previamente considerada pelos serviços de auditoria e regulação, mesmo antes de surgir um caso real, para que não ocorram interrupções e atrasos de fundo administrativo, o que, potencialmente, pode levar a um retardamento na intervenção clínica.

Antes da infusão do CAR-T recomenda-se proceder a um checklist de exames laboratoriais. Não existe uma regra estabelecida e uniforme para todos os tipos de CAR-T, sendo que alguns podem ter recomendações particulares. Não infrequentemente os exames a serem feitos seguem os protocolos das Sociedades para Transplante de Medula Óssea, como é o caso da Sociedade Europeia (EBMT), que possui um checklist geral (15).

RECEPÇÃO E DESCONGELAMENTO

Os centros referenciados precisam ter experiência com o manejo de produtos congelados. São necessários uma série de cuidados adicionais com a cadeia de transporte, identificação, recepção e armazenamento. Outro aspecto que poderá vir a impactar são as questões legislativas no que tange a regulação sobre o armazenamento de organismos vivos geneticamente modificados (16).

Uma vez preparado para uso, o paciente deve receber cuidados específicos. A pré-medicação é indicada para reduzir o risco de reações alérgicas. Em alguns casos, administra-se dexametasona uma hora antes e nos dois dias após a infusão do CAR-T para prevenir síndrome de liberação de citocinas. Os protocolos geralmente incluem paracetamol e anti-histamínicos. A infusão dura cerca de 30 minutos e, em geral, ocorre sem intercorrência (17). A infusão de produtos celulares é geralmente segura e bem tolerada, embora reações adversas graves possam ocorrer (18, 19). Reações características como náuseas, vômitos, dor abdominal, febre e tremores são as mais frequentes (20). Os princípios gerais para manejo destas reações incluem a redução da velocidade ou parada da infusão, condutas emergenciais padrões, e confirmação do receptor/produto.

EVENTOS ADVERSOS E POSSÍVEIS CONDIÇÕES ADQUIRIDAS

COMPLICAÇÕES NO CURTO PRAZO: DIA 1 AO DIA 28

Muitas das complicações após a infusão do CAR-T ocorrem em consequência de uma rápida proliferação de células in vivo. É fundamental que o paciente tenha acesso a uma equipe de suporte 24 horas por dia, 7 dias por semana pelos 10 primeiros dias pós infusão (18, 21). A ANVISA recomenda que o paciente fique internado, após o recebimento do tratamento, durante este período, embora possa haver alguma variação observada entre os fabricantes.

As duas principais complicações relacionadas à terapia com células CAR-T são a síndrome de liberação de citocinas (SLC ou CRS, do inglês *Cytokine Release Syndrome*) e as toxicidades neurológicas ou síndrome neurotóxica associada a células imunoefetoras (ICANS, do inglês *Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*) (22). Essas toxicidades podem ser graves ou até mesmo fatais, de forma que o reconhecimento precoce é crítico para o sucesso do manejo. Ambas ocorrem dias a semanas após a infusão das células CAR-T (a depender do produto a ser infundido), período no qual a maioria dos pacientes apresenta pancitopenia pós-quimioterapia, o que requer o reconhecimento de potenciais infecções que podem complicar o diagnóstico e tratamento dessas síndromes.

A SLC é a complicação clínica de interesse especial mais comum depois da infusão do CAR-T. Ocorre, normalmente, entre o 1º e o 14º dia após a infusão e pode durar entre 1 e 10 dias (23, 24). Ao menor sinal de febre um protocolo de investigação deve ser iniciado. Neste momento poderão ser feitos exames culturais, pesquisa de Citomegalovírus, Epstein Barr, dentre outras viroses, além de tomografias, ressonância de SNC, punção lombar, entre outros (25). A SLC se apresenta como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica com febre (não atribuída à outra causa). É fundamental avaliar, tratar e prevenir

infecções sistêmicas, já que a maioria dos pacientes se apresentam com neutropenia febril e várias manifestações da SLC lembram a sepse. O protocolo de manejo deve seguir as práticas locais, sendo o tratamento baseado principalmente no uso de tocilizumabe (anticorpo anti receptor de interleucina-6 [IL-6]) ou outra terapia anti-IL-6 disponível/aprovada para uso no país. Os hospitais/centros devem manter pelo menos duas doses de agente anti-IL-6 disponíveis para administração em até duas horas do início dos sintomas, por paciente (23, 26). Recomenda-se avaliação dos sinais vitais a cada 4 horas após a infusão das células CAR-T e avaliação laboratorial diária com hemograma, função renal, eletrólitos, função hepática, desidrogenase láctica, coagulograma, incluindo fibrinogênio e dímero-D, ácido úrico, proteína C reativa (PCR) e ferritina. A presença de alguma infecção ativa está associada a um maior risco de SLC, sempre uma situação potencialmente letal.

A Síndrome da Neurotoxicidade às Células Imunes Efetoras (ICANS), por sua vez, é o segundo evento mais frequente entre aqueles que merecem especial atenção: ocorre entre 12 e 55% dos casos, com início dos sintomas em torno do 6 dia após a infusão, variando entre os dias 1 e 34, com duração dos sintomas entre 2 e 9 dias (27). A avaliação da ICANS envolve o emprego da escala de Encefalopatia Associada a Células Imunoefetoras (ICE, do inglês *Immune effector Cell Encephalopathy*). Estudos mostraram que a utilização precoce de corticosteroides pode ter efeito benéfico, reduzindo a ocorrência desta complicação (17, 28).

Depois da SLC e da ICANS, as infecções são outro ponto de atenção, em particular as bacterianas que ocorrem, na maioria das vezes, dentro de 30 dias da infusão do CAR-T. Aproximadamente 1/3 dos pacientes evoluirá com neutropenia prolongada (além de 30 dias), e 20% dos pacientes ainda apresentará neutropenia depois de 90 dias (8, 29). De forma geral, a abordagem dos quadros febris é a mesma daquela praticada pelos centros de transplante de medula óssea.

COMPLICAÇÕES NO MÉDIO PRAZO: D28 AO D100

A hipogamaglobulinemia é um efeito comum das células CAR-T CD19 e dos antígenos de maturação das células B (BCMA), pelo ataque dos linfócitos B que expressam essas moléculas. Os níveis de IgG parecem atingir um nadir em torno de 6 meses após a terapia com células CAR-T. Até 60% dos pacientes apresentam hipogamaglobulinemia persistente 90 dias após a infusão. Ocorre em quase todos os pacientes que respondem à terapia CAR-T CD19 em função da aplasia de células B e pode persistir por vários meses a anos (18). Em algumas doenças, 74% dos pacientes podem ter dosagem baixa de IgG antes mesmo de serem submetidos a terapia, muitos deles em função do uso prévio de anticorpos monoclonais anti-CD20.

Não há recomendações para o monitoramento do nível sérico de imunoglobulinas (30). Alguns centros de referência em CAR-T, em crianças, têm usado de forma rotineira a reposição de imunoglobulinas (25). Não há consenso sobre o seu uso em adultos (31, 32), mas muito provavelmente haverá pedidos de imunoglobulina intravenosa (IVIG); portanto, sugere-se que este assunto seja previamente discutido com o centro de referência. O levantamento de alguns fatores de risco para infecção, como o número de regimes quimioterápicos prévios >4, a infusão de uma dose celular elevada, a presença de CRS grau ≥ 3 , o uso de corticoide sistêmico e um nível de IgG < 400 podem ajudar na previsibilidade para as infecções (33).

Um exemplo importante a ser citado é o já mencionado estudo ELIANA, que validou o uso do Tisagenlecleucel para pacientes leucemia linfocítica aguda de células B (10). Neste estudo, a maioria dos pacientes recebeu reposição de imunoglobulinas. Investigadores entendem que este foi, provavelmente, um dos principais fatores relacionados a uma melhora da qualidade de vida destes pacientes (34).

COMPLICAÇÕES NO LONGO PRAZO

As infecções estão entre as complicações mais comuns e significativas que ocorrem após 100 dias da terapia com células CAR-T. A recuperação do sistema imunológico costuma ser tardia devido à quimioterapia linfodepletora utilizada na preparação para a infusão do CAR-T, além do fato de os produtos CAR-T atacarem células B e plasmócitos. Isso resulta em linfopenia e hipogamaglobulinemia prolongadas, tornando os pacientes altamente suscetíveis a infecções oportunistas (35, 36).

Tipos de infecções:

- Bacterianas (60%): o tipo mais comum de infecção tardia, frequentemente envolvendo patógenos respiratórios. Pacientes com histórico de múltiplos tratamentos anteriores e idade avançada apresentam maior risco (37).
- Virais (31%): reativação do herpes-vírus é uma preocupação constante. Além disso, os pacientes podem apresentar infecções por vírus respiratórios, que podem ser graves em indivíduos imunocomprometidos (35, 38).
- Infecções fúngicas (9%): infecções fúngicas oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e aspergilose invasiva, também são observadas. Essas infecções podem ser fatais e requerem diagnóstico e tratamento imediatos (36, 39, 40).

Fatores de risco para as infecções:

- Idade avançada (> 65 anos)
- Histórico de utilização de vários regimes antitumorais anteriormente
- O uso de altas doses de esteróides e tocilizumabe para controlar as toxicidades relacionadas ao CAR-T pode suprimir ainda mais o sistema imunológico, aumentando o risco de infecções (39).

Profilaxia e gerenciamento:

A profilaxia antimicrobiana (antibacteriana, antiviral, antifúngica e antipneumocística) é recomendada para reduzir o risco de infecções. Pacientes com hipogamaglobulinemia podem se beneficiar da terapia de reposição de imunoglobulina para reduzir o risco de infecções (35, 36, 38), embora não haja consenso (18).

A revacinação deve ser considerada em todos os receptores de terapia com células CAR-T. É sugerida a vacinação contra influenza sazonal, também para parentes próximos ao paciente. A partir de 6 meses após a infusão de células CAR-T, um reforço abrangente de revacinação pode ser iniciado; no entanto, vacinas vivas atenuadas não devem ser administradas no primeiro ano (31). As vacinas recomendadas são semelhantes ao esquema de revacinação após o transplante alogênico de células-tronco (41).

Desenvolvimento de neoplasias malignas:

O desenvolvimento de doenças malignas secundárias é um risco conhecido da terapia com células CAR-T. Tanto neoplasias hematológicas quanto sólidas foram relatadas, e o monitoramento de longo prazo é essencial para detectar essas complicações precocemente (35). Em um estudo sobre os efeitos tardios após a terapia com células CAR-T contra CD19, com uma duração média de acompanhamento de cerca de 28 meses, 6 pacientes (7% dos 86 casos) desenvolveram doença maligna subsequente (2 síndromes mielodisplásicas, 1 melanoma, 2 cânceres de pele não melanoma e 1 mieloma múltiplo) (40). Importante ressaltar que o período de acompanhamento de 2,5 anos não é suficiente para estimar a frequência de malignidades secundárias após o CAR-T, uma vez que o desenvolvimento de malignidades está tipicamente associado à latência imune (42).

O principal fator de risco identificado até o momento é o uso de vetores retrovirais ou lentivirais integrativos para inserção do gene CAR nas células T do paciente. Essa inserção pode, em casos infrequentes, ativar oncogenes ou desregular genes supressores tumorais, favorecendo a transformação maligna (43, 44). Diante disso, diversas estratégias vêm sendo incorporadas ou avaliadas para mitigar esse risco. Entre as mais relevantes estão:

- Uso de vetores Self-Inactivating (SIN): Vetores lentivirais de nova geração são desenhados para não conter promotores ativos em suas regiões LTR (do inglês *long terminal repeat*), o que reduz a chance de ativação gênica indesejada. Esse tipo de vetor tem sido adotado na maioria dos produtos CAR-T mais recentes.
- Mapeamento genômico pré-liberação: Amostras do produto celular são submetidas a testes de inserção genômica, com exclusão de lotes que apresentam inserções próximas a proto-oncogenes conhecidos.
- Monitoramento longitudinal pós-terapia: Os centros especializados realizam seguimento clínico e molecular contínuo, com análises de expansão clonal, expressão gênica e sequenciamento, permitindo identificação precoce de alterações suspeitas.
- Exploração de plataformas não integrativas: Novas abordagens com vetores baseados em RNA mensageiro ou outros sistemas episômicos estão sendo estudadas, oferecendo expressão transitória do CAR sem inserção permanente no genoma do paciente. Embora promissoras, ainda enfrentam desafios logísticos, como a necessidade de múltiplas aplicações.
- Aprimoramento da farmacovigilância: Estudos recentes ressaltam a necessidade de avaliação individualizada de cada caso suspeito, integrando dados clínicos, genômicos e funcionais para distinguir entre causalidade direta da terapia e evolução natural da doença ou predisposição individual.

Complicações neurológicas:

Em um estudo publicado recentemente, cerca de 10% dos pacientes que sobreviveram à terapia com células CAR-T por mais de três meses, tiveram eventos neurológicos além do ICANS, incluindo ataques isquêmicos, neuropatia periférica e demência de Alzheimer. O mecanismo patológico por trás dessa associação não é conhecido mas acredita-se que estejam relacionados à resposta imune e ao direcionamento das células CAR-T para o sistema nervoso central (35).

EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS POR PATOLOGIA:

Neste capítulo, descreveremos as principais patologias para as quais há aplicação da tecnologia descrita neste documento, baseando-nos nas últimas evidências publicadas ou apresentadas em Congressos das respectivas especialidades

LINFOMA

Linfoma difuso de grandes células B (DLGCB)

O DLGCB é linfoma mais comum (25-30% dos diagnósticos), um tipo agressivo de linfoma não-Hodgkin de células B. A maioria dos casos se origina nos linfonodos, mas pode haver acometimento extranodal. Trata-se de um subgrupo cuja quimiossensibilidade costuma ser relevante, abrindo a oportunidade de um tratamento efetivo nas primeiras linhas (R-CHOP) (45). Na doença localizada, pode ser adicionada, ao tratamento sistêmico, radioterapia (46).

Tratamentos disponíveis e resultados

Embora a maioria dos pacientes com DLGCB respondam muito bem à terapêutica inicial, 10 a 15% destes apresentam doença refratária aos 3 meses do tratamento inicial e outros 30% apresentam recidiva a médio/longo prazo (47). Aproximadamente metade destes doentes apresentam uma resposta satisfatória à terapia de segunda linha. A outra metade acaba sendo submetida a TMO autólogo e entre 30 e 40% destes doentes ficam livres de recidiva pelos 3 anos seguintes (48, 49). Pacientes que não tem condições de receber quimioterapia em altas doses apresentam sobrevida global (SG) mediana inferior

a 5 meses, estando apenas pouco mais de 20% deles vivos ao final de 1 ano de seguimento (50). Para um pequeno e seleto grupo de pacientes com doença refratária após transplante autólogo (TAMO) mas com doença ainda quimiossensível, o transplante alogênico pode ser uma opção, embora dependa da ocorrência de um doador compatível e do elevado risco de complicações relacionadas ao procedimento. Aproximadamente ¼ dos doentes acabam morrendo no primeiro ano em decorrência de causas não ligadas à doença primária (51, 52).

Evidência a respeito da terapia CAR-T

Estudo JULIET:

Neste estudo pivotal de fase II, com pacientes adultos com LDGCB relapsado ou refratário, não elegíveis ou que apresentaram progressão após TAMO, 93 pacientes receberam Tisagenlecleucel em 3ª linha e foram acompanhados por 14 meses em média. Houve resposta em 52% dos doentes sendo que, em 40%, a resposta foi completa. Após 12 meses de seguimento, a taxa de sobrevida livre de recidiva era de 65% (79% entre os pacientes que tiveram resposta completa). Entre os eventos adversos graus 3 e 4 mais comuns, observou-se síndrome de liberação de citocinas em 22%, eventos neurológicos em 12%, citopenias durando mais do que 28 dias em 32%, infecções em 20% e neutropenia febril em 14%. Houve 3 mortes devido a progressão de doença nos primeiros 30 dias depois da infusão, levando os pesquisadores a concluir que o procedimento levou a altas taxas de respostas duráveis em pacientes com LDGCB recidivado ou refratário (8).

Este estudo foi atualizado alguns anos depois da primeira publicação. Agora com 167 doentes, sendo 115 analisáveis, com um seguimento médio de 40,3 meses, a taxa de resposta seguia muito semelhante (53%, sendo 39% com resposta completa). O evento adverso grau 3 ou 4 mais comum passou a ser a anemia (39%), seguida de neutropenia (34%) e leucopenia (32%). A prevalência da síndrome de liberação de citocinas também continuou muito semelhante, agora em 23%. Este maior seguimento reforçou as conclu-

sões anteriores dos pesquisadores de que o uso do Tisagenlecleucel leva a respostas duradouras com efeitos adversos manejáveis duráveis em pacientes com LDGCB recidivado ou refratário (53).

Estudo BELINDA:

Neste estudo de fase III, 322 pacientes com linfoma agressivo refratário ou progressivo após primeira linha de tratamento foram randomizados para receber tisagenlecleucel ou quimioterapia de resgate seguida de transplante autólogo, sendo todos elegíveis ao transplante. O grupo CAR-T apresentou, na linha de base, maior proporção de linfomas de alto grau (24,1% vs. 16,9%) e IPI ≥ 2 , devido a falha de randomização posteriormente corrigida. Houve alto índice de cross-over: 81 dos 158 pacientes do grupo controle receberam tisagenlecleucel.

Os resultados mostraram sobrevida livre de eventos de 3 meses em ambos os braços e taxas de resposta semelhantes (46,3% vs. 42,5%), sem superioridade do tisagenlecleucel neste cenário. Vieses adicionais dificultaram a interpretação, incluindo heterogeneidade nos esquemas de quimioterapia entre centros (especialmente entre EUA e outros países), variações no número de ciclos, uso de terapia ponte e tempo até a infusão. A pandemia de COVID-19 agravou as dificuldades logísticas, afetando a coleta e interpretação de dados, sobretudo na avaliação de sobrevida livre de progressão. Esses fatores reforçam a necessidade de novos estudos para esclarecer o papel da terapia CAR-T nesta linha de tratamento (54).

É importante frisar que esta indicação não foi aprovada no Brasil, considerado os resultados do ensaio clínico descrito acima.

Estudo ZUMA-1

Trata-se de um estudo multicêntrico de fase II que avaliou Axicabtagene Ciloleucel em 111 pacientes com LDGCB recaído ou refratário a pelo menos duas linhas de tratamento. Observou-se uma taxa de resposta de 82% com resposta completa em 54% dos

casos. Os eventos adversos graus 3 e 4 mais prevalentes foram neutropenia (78%), anemia (43%) e trombocitopenia (38%). Observou-se síndrome de liberação de citocinas de grau 3 ou maior em 13% dos pacientes. Tais dados levaram os pesquisadores a concluir que o Axicabtagene Ciloleucel é uma alternativa de tratamento importante para estes pacientes, com um perfil de toxicidade que inclui mielossupressão, síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos (7).

Posteriormente, os dados deste estudo foram atualizados com 5 anos de seguimento. Observou-se uma taxa de resposta de 83% com resposta completa em 58% dos pacientes. A SG média foi de 25,8 meses, e a SG estimada em 5 anos, de 42,6% (sobrevida livre de progressão 5ª: 51%). Respostas mantidas após 60 meses foram relacionadas a uma expansão precoce do CAR-T (55).

Estudo de mundo real:

Em estudo de mundo real, feito nos Estados Unidos, foram acompanhados 1297 pacientes que receberam axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Destes, 57% não seriam elegíveis para o estudo pivotal ZUMA-1 (7). Com um seguimento médio de 12,9 meses, a taxa de resposta global foi de 73%, sendo que 56% dos pacientes apresentaram resposta completa. A sobrevida global e sobrevida livre de progressão medianas foram de 21,8 meses (17,4 - 28,8 meses) e 8,6 meses (6,5 - 12,1 meses) respectivamente. Pacientes com idade superior a 65 anos tiveram um melhor prognóstico, embora tenham apresentando, também, maior risco de desenvolvimento de síndrome de liberação de citocinas e de síndrome de neurotoxicidade associada à célula imunoefetora (56).

Estudo ZUMA-7:

Neste estudo de fase 3, pacientes com diagnóstico de LDGCB refratário ou que tinham apresentado recidiva em menos de 12 meses após quimioterapia de primeira linha foram randomizados para receber Axicabtagene Ciloleucel ou tratamento *standard* definido como 2 ou 3 ciclos de quimio-imunoterapia seguidos de quimioterapia em altas doses e TAMO, nos pacientes que apresentaram resposta à quimio-imunoterapia. Foram

incluídos 359 pacientes. Aos 25 meses de seguimento, a SLD era de 8,3 no grupo experimental e de 2,0 meses no grupo do tratamento standard. A SLD estimada em 2 anos foi de 41 e 16%, respectivamente. Houve resposta em 83% dos pacientes do grupo experimental e em 50% no grupo controle (resposta completa: 65 vs. 32%). O SG mediana (dados de análise de interim, ou seja, imaturos) não havia sido atingida no grupo de Axicabtagene Ciloleucel, enquanto no grupo padrão, foi de 35,1 meses ($p=0,054$; NS). No compute geral, as mortes por qualquer causa foram 40 vs. 45% e relacionadas a progressão de doença, 29 vs. 36%. Com relação à SLP, os resultados foram: 14,7 vs. 3,7 meses. Estes ganhos foram observados em todos os subgrupos de pacientes avaliados. É importante observar que, neste grupo de pacientes, com doença grave, de mal prognóstico, há uma relação importante, anteriormente observada, de SLP e SG, indicando que os resultados não significativos de SG pode ser um resultado da imaturidade dos dados, dependendo de um maior seguimento para novas avaliações. Além do fato de que 56% dos pacientes do grupo controle acabaram cruzando de braço (*cross-over*) e receberam Axicabtagene Ciloleucel. Os resultados observados no grupo controle, possivelmente devido a este fato, foram melhores do que os dados históricos para este grupo de pacientes (57).

A análise de sobrevida global foi realizada após 5 anos desde a inclusão e randomização do primeiro paciente. A mediana de acompanhamento foi de 47,2 meses, com 82 óbitos reportados no grupo axi-cel e 95 óbitos no grupo SOC. O grupo axi-cel não atingiu a mediana, enquanto o grupo terapia padrão apresentou mediana de 31,1 meses. Isso resultou em uma redução de 27% no risco de óbito com o tratamento axi-cel ($HR = 0,73$; IC 95%: 0,54-0,98). A taxa de sobrevida global estimada em 4 anos foi de 54,6% para o grupo axi-cel, em comparação com 46% para o grupo terapia padrão. Além disso, a sobrevida livre de progressão também favoreceu o axi-cel, com redução de 49% no risco de progressão ($HR = 0,51$; IC 95%: 0,38-0,67) (58).

Atualizações ocorridas nos últimos 12 meses

Nos últimos 12 meses, ocorreram atualizações importantes, a saber:

1) Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel/Yescarta) como Estratégia de Primeira Linha no Linfoma B Difuso de Grandes Células

A proposta de utilização do axicabtagene ciloleucel (axi-cel), uma terapia celular com células T geneticamente modificadas (CAR-T), como tratamento de primeira linha no linfoma B difuso de grandes células (DLBCL) em pacientes de alto risco, tem despertado crescente interesse. Essa abordagem foi avaliada no estudo de fase 2 ZUMA-12, que incluiu pacientes com características prognósticas adversas — como escore IPI ≥ 3 , perfil “double-hit” ou positividade precoce no PET-CT (PET2+) (59).

Os resultados preliminares, com seguimento de até três anos, mostraram taxas elevadas de resposta completa (86%) e sobrevida livre de progressão (75%), sugerindo um possível benefício clínico relevante nesse subgrupo. No entanto, é fundamental reconhecer que o estudo é não randomizado, com número limitado de participantes e sem grupo comparador direto. A ausência de um braço controle impede a inferência robusta sobre superioridade em relação à quimioterapia padrão, mesmo em pacientes de risco elevado.

Além disso, o perfil de segurança, embora manejável em centros experientes, mantém uma taxa significativa de eventos adversos grau ≥ 3 , incluindo neurotoxicidade e síndrome de liberação de citocinas, o que exige infraestrutura clínica especializada e protocolos bem definidos de monitoramento

2) Designação acelerada pela Food and Drug Administration (FDA) do azercabtagene zapreleucel (Azer-cel)

Em março de 2025, o FDA concedeu Fast Track Designation ao Azer-cel, a primeira terapia CAR-T alogenética (*off-the-shelf*) anti-CD19 para DLBCL recidivado/refratário. Dados de ensaio fase 1b (NCT03666000): entre 10 pacientes, a taxa de resposta global foi

44 %, com 33 % de resposta completa, e no braço com IL-2, CR foi de 67 %, com remissões duráveis (> 90–120 dias). O Azer-cel, ao contrário de todos os CAR-T descritos neste documento, é uma terapia CAR-T alogênica anti-CD19, desenvolvida a partir de doadores saudáveis, e não do próprio paciente, o que permite administração quase imediata, o que é particularmente valioso em quadros clínicos agressivos com rápida progressão tumoral, além de eliminar etapas de produção complexas como leucaférese e armazenamento individualizado, podendo reduzir os custos logísticos e operacionais, além de tempo de internação e espera. Esta tecnologia representa uma possível ruptura no modelo logístico e econômico atual das terapias celulares. A obtenção da designação de “*fast track*” pela FDA em 2025 sinaliza um reconhecimento regulatório do seu potencial em pacientes com DLBCL recidivado/refratário.

É preciso observar, no entanto, que os dados divulgados até o momento provêm de estudos de fase 1b, com amostras pequenas. Embora as taxas de resposta completa sejam promissoras (33–67% dependendo do braço), ainda são preliminares e insuficientes para orientar decisões de cobertura em larga escala. Além disso, a introdução de células de doadores eleva o risco de rejeição, enxerto versus hospedeiro (GVHD, do inglês *graft versus host disease*) e outras reações imunológicas não plenamente caracterizadas, exigindo monitoramento cuidadoso (60).

Linfoma Folicular (LF)

O LF é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos doentes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevivência global (SG) em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevivência média é de cerca de 8-10 anos (61, 62). As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopoese. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico. A doença é considerada incurável, exceto em poucos casos de pacientes diagnosticados em estágio inicial (45).

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico. Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca necessitarem de radioterapia ou de um tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20%-30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF (63).

A cada sucessiva recidiva e retratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Índices prognósticos podem ajudar a discriminar grupos de doentes com riscos diferentes, auxiliando a decisão terapêutica. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções. O tratamento de doentes com doença recorrente ou refratária consiste em poliquimioterapia, muitas vezes contendo antraciclinas ou análogos nucleosídeos. Doentes que respondem ao tratamento de segunda linha podem ser candidatos a intensificação de dose da terapia antineoplásica, com resgate por transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, ou a transplante de medula óssea alogênico após condicionamento de intensidade reduzida (64, 65).

Estudo ELARA:

Este estudo de fase 2 relata os resultados com a utilização de Tisagenlecleucel em pacientes com LF refratário/relapsado após 2 ou mais linhas de tratamento anterior ou que apresentaram recaída após TAMO. Após um seguimento de 16,6 meses, 86% dos pacientes apresentaram resposta, sendo resposta completa em 69,1% destes. Com relação aos efeitos adversos, 48,5% apresentaram síndrome de liberação de citocinas, entretanto, em nenhum caso, houve classificação de grau 3 ou superior. Eventos neurológicos se fizeram presentes em 37% dos pacientes, sendo grau 3 ou mais em 3%. O que levou os pesquisadores a concluir que Tisagenlecleucel é seguro e efetivo no tratamento de 3ª linha para pacientes com LF (66).

A atualização deste estudo foi publicada recentemente, no ano de 2024, após 29 meses de seguimento. Entre os 97 pacientes avaliáveis, as taxas de respostas se mantiveram semelhantes. A SLP mediana ainda não havia sido atingida. A SLP em 2 anos e a SG no mesmo período foram de 57,4 e 87,7%, respectivamente. Não houve novidades no relato dos efeitos secundários (67, 68).

Estudo ZUMA-5:

Neste estudo de fase II, pacientes eram elegíveis se tivessem um linfoma indolente, tendo sido abordados anteriormente com duas ou mais linhas de tratamento. Foram incluídos 153 pacientes e 148 receberam uma infusão de Axicabtagene Ciloleucel. O seguimento foi de 17,5 meses. Houve resposta em 92% dos doentes, sendo que 74% tiveram resposta completa. Os efeitos secundários grau III mais comuns foram citopenias (70%) e infeções (18%). A síndrome de liberação de citocinas grau III ou mais ocorreu em 7% dos pacientes e 20% apresentaram efeitos neurológicos significativos. Houve 3% de efeitos secundários grau V (óbito relacionado ao tratamento) (69).

Recentemente foram publicados os resultados atualizados, com 3 anos de seguimento, destes pacientes. Os resultados de resposta eram comparáveis aos previamente relatados. A SLP média entre os pacientes com LF foi de 40,2 meses e a SG mediana não foi, ainda, atingida. Após 3 anos de seguimento, Axicabtagene Ciloleucel demonstrou respostas duradouras, com poucas recidivas após 2 anos de seguimento (70).

Atualizações ocorridas nos últimos 12 meses

No ano passado, o FDA aprovou de forma acelerada o *lisocabtagene maraleucel* para adultos com linfoma folicular recidivado ou refratário após pelo menos duas linhas de terapia sistêmica. A decisão baseou-se em um estudo de fase II (NCT04245839). A análise de eficácia incluiu 94 pacientes PET-positivos tratados conforme o protocolo, com acompanhamento mínimo de 9 meses. A taxa de resposta global foi de 95,7%. Após mediana de seguimento de 16,8 meses, a duração mediana da resposta não foi alcançada. Eventos

adversos comuns ($\geq 20\%$) incluíram síndrome de liberação de citocinas, cefaleia, dor musculoesquelética, fadiga, constipação e febre (71).

Além disso, um CAR-T “de próxima geração chamado huCART19-IL18” (mecanismos adicionais que ampliam sua funcionalidade ou persistência - no caso do huCART19-IL18, trata-se de um CAR-T CD19 que secreta interleucina-18), foi apresentado em fase I. Proporcionou remissão completa em 52% dos pacientes com linfomas refratários, incluindo foliculares, e mostrou remissão duradoura (>2 anos) em alguns casos (72).

Outro CAR-T experimental, relmacabtagene autoleucel (CD19), em estudo aberto de fase II com 28 pacientes, todos com pelo menos 2 linhas pregressas de tratamento, mostrou ORR de 92,6% e CR de 77,8% aos 6 meses em pacientes com LF recidivado/refratário em um estudo de fase II (73).

Linfoma de Células do Manto (LCM)

O linfoma do manto é caracterizado por um crescimento anormal dos linfonodos e/ou baço, medula óssea e outros tecidos linfáticos. Geralmente, é diagnosticado através de uma combinação de exames físicos, biópsia dos linfonodos afetados, análises do hemograma e exames de imagem. O tratamento depende do estágio da doença e da saúde geral do paciente, podendo incluir quimioterapia, terapia-alvo, radioterapia, transplante de células-tronco e terapia com células CAR-T. O prognóstico pode variar amplamente entre os pacientes, com alguns respondendo bem ao tratamento e outros apresentando recidiva da doença. Uma abordagem multidisciplinar é frequentemente necessária para o manejo eficaz do linfoma do manto, visando melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida dos pacientes (74).

O estudo ZUMA-2 (população de intenção de tratamento, N=74) fornece os dados do ensaio clínico pivotal que apoiam o uso do Brexucabtageno autoleucel (Brexu-cel) para o tratamento de R/R LCM, na dose de 2×10^6 células T positivas para CAR viáveis por kg de peso corporal (máximo de 2×10^8 células T positivas para CAR viáveis). Nos dados de acompanhamento de 24 meses recentemente relatados (acompanhamento mediano =

35,6 meses): a resposta completa (RC) foi alcançada em 68% dos pacientes após o tratamento com Brexu-cel, e 91% dos pacientes alcançaram resposta global. Essas respostas alcançadas foram duráveis, com 37% dos pacientes tratados em remissão contínua no acompanhamento mediano de 36 meses e duração mediana de resposta de 28,2 meses em todos os respondedores. Estima-se que 53% dos pacientes tratados com Brexu-cel ainda estavam vivos e livres de progressão aos 24 meses, e a sobrevida livre de progressão mediana (SLP) foi de 25,8 meses; nos pacientes com RC, a SLP mediana foi de 48,0 meses. No acompanhamento mediano de 36 meses, 51% dos pacientes tratados ainda estavam vivos, e a sobrevida global mediana (SG) foi de 46,6 meses; nos pacientes com RC, a SG mediana ainda não foi alcançada. Brexu-cel demonstrou benefício consistente em subgrupos de pacientes-chave, incluindo aqueles com características de alto risco. Nenhum novo sinal de segurança foi observado com o acompanhamento a longo prazo no ZUMA-2 e o perfil de segurança do Brexu-cel em pacientes com R/R MCL continuou a corresponder às análises anteriores e ao perfil de segurança conhecido da terapia com células CAR-T. Esse perfil de segurança é caracterizado por citopenia de início rápido, infecção, síndrome de liberação de citocinas (SLC) e eventos neurológicos geralmente controláveis com protocolos de gerenciamento de risco bem estabelecidos (75).

Evidências do mundo real corroboram os resultados do ZUMA-2 para a população do mundo real, apesar de seus perfis demográficos, de doença e de tratamento mais amplos (76-79). Além disso, foi realizada uma comparação de tratamento indireta dos dados do ZUMA-2 versus SCHOLAR-2, um estudo retrospectivo, observacional e multicêntrico em sete países europeus que representam o padrão de cuidados/melhor terapia de suporte (SoC/BSC). A SG mediana relatada foi de 46,6 meses para o Brexu-cel e de 15,4 meses para o SoC. A análise indireta mostrou que o Brexu-cel reduz significativamente o risco de morte em 62% em relação ao SoC/BSC (80).

Atualizações ocorridas nos últimos 12 meses

Em estudo de fase I/II publicado no *Journal of Clinical Oncology* (2025), Shah et al. avaliaram o CAR-T biespecífico LV20.19 (anti-CD19/CD20) em 17 pacientes com linfoma

de células do manto recidivado/refratário, previamente submetidos a múltiplas linhas terapêuticas. O produto foi manufaturado localmente por processo automatizado adaptativo, com predominância de células T naïve/memória. A taxa de resposta global foi de 100%, com 88% de remissões completas aos 90 dias. Após seguimento mediano de 15,8 meses, a maioria das respostas se mantinha sem progressão. Eventos de CRS ocorreram em 94% (todos graus 1–2), e neurotoxicidade (ICANS) em 18%, com dois casos reversíveis de grau 3. O perfil de segurança foi considerado manejável, sem óbitos relacionados (81).

LEUCEMIA

A Leucemia linfoblástica aguda: resumo da patologia

A leucemia linfoblástica aguda ou linfoma linfoblástico (quando há presença de massa tumoral) é a neoplasia maligna mais comum na infância, correspondendo a 1/3 de todos os casos(82). Pode ter origem na linhagem de células B (85% dos casos), nas células T (10-15% dos casos) ou nas células NK (<1% dos casos).

A taxa de incidência da leucemia linfoblástica de células B (LLA-B) é estimada entre 1 e 5 casos para cada 100.00 habitantes, sendo que 75% deles ocorrem em crianças de até 6 anos, com um segundo pico da doença ocorrendo em adultos acima de 60 anos (83). Nas últimas décadas a taxa de cura vem melhorando significativamente, mas ainda hoje 2-3% dos pacientes são refratários a quimioterapia de indução e 10-15% irão recair. Quando ocorre nos adultos, somente 30-40% atingirão remissão de longo prazo (84). Ainda que a taxa geral de obtenção de uma segunda remissão completa na recaída seja de aproximadamente 60-80% com a quimioterapia intensiva, o acometimento precoce da medula óssea confere um prognóstico muito reservado, mesmo quando submetidos ao TMO alogênico de consolidação. Portanto, ainda hoje existem lacunas terapêuticas nesta doença, principalmente para os grupos de (85):

- LLA primariamente refratária
- LLA relapsada e refratária ao tratamento

- LLA em segundo relapso
- LLA relapsada após TMO halogênico
- LLA de alto risco em pacientes que deveriam fazer TMO alogênico, mas são inele-gíveis por questões médicas

Tratamentos disponíveis e resultados

Os tratamentos são longos, podendo durar até 3 anos. São divididos em fases: indução, remissão e consolidação, além do manejo do sistema nervoso central, que é incorporado ao longo de todo tratamento. A taxa de cura depende do subtipo molecular da doença, da extensão, da aderência ao tratamento, da linha de tratamento e da idade em que ela ocorreu (86). Em termos práticos as falhas terapêuticas são usualmente enquadradas dentro de dois conceitos: 1) LLA primariamente refratária (caracterizada pela recidiva ou progressão até 12 meses), 2) LLA recidivada.

Na recidiva, conforme já apontado, a taxa de sobrevida geral é de apenas 8% e não há uma definição clara de qual é a melhor terapêutica para este cenário clínico (87). O transplante alogênico pode fazer parte da estratégia terapêutica das LLAs como uma terapia de consolidação na primeira remissão completa, em casos selecionados (88). Até o momento, nenhum estudo randomizado de Fase 3 foi realizado comparando o TMO com a quimioterapia, de forma que temos apenas indícios de que a evolução talvez possa ser mais favorável, em particular na população de pacientes de alto risco ou doença persistente (89). Mesmo assim, esta estratégia é frequentemente usada na rotina clínica para os pacientes de alto risco.

Uma das características da LLA-B é a ampla expressão do antígeno de superfície CD19. Ele é encontrado em todos os estágios de diferenciação das células B, mas é perdido na sua maturação para uma célula plasmática. O CD19 é virtualmente presente em todas as leucemias de células B (90), o que lhe coloca como um alvo ideal nas estratégias terapêuticas pesquisadas. O CAR T direcionado para o CD19 teve o seu projeto piloto desenvolvido no Children's Hospital da Filadélfia, onde 53 crianças com LLA-B recidivada e refratária apresentaram 94% de resposta completa e uma sobrevida global média de 78%. Tais resultados levaram o FDA a aprovar o Tisagenlecleucel para crianças e adultos

jovens com LLA-B em 2017 (91). Dados de mundo real mostram que os índices de controle da doença tais como a taxa de respostas completas (85%), a sobrevida livre de eventos de 50 a 55% aos 12 meses e a sobrevida global de 75% aos 12 meses estão muito próximos aos resultados do estudo pivotal (92).

Evidência a respeito da terapia CAR-T

Até o momento existem dois produtos aprovados no Brasil para os pacientes refratários ao tratamento usual, com diagnóstico de LLA:

- 1) Tisagenlecleucel
- 2) Brexucabtageno autoleucel

Cabe destacar as diferenças de indicação para cada um dos produtos:

- 1) Tisagenlecleucel: aprovado para pacientes pediátricos e adultos jovens até 25 anos com LLA-B refratária, recidivada após TMO ou em segunda linha de tratamento ou mais.
- 2) Brexucabtageno: aprovado para pacientes adultos com LLA-B recidivado ou refratário.

O Tisagenlecleucel teve a sua aprovação baseada principalmente no estudo ELIANA. Trata-se de um estudo de braço único, Fase II, para pacientes pediátricos e adultos jovens. Foram incluídos 97 pacientes, mas apenas 79 receberam a infusão. Destes, 8% tinham doença primariamente refratária e 61% tinham feito antes um transplante de células tronco. Oito pacientes que receberam o CAR T foram submetidos a um transplante enquanto estavam em remissão. A probabilidade de sobrevida em 12 e 24 meses foi de 76,4% e 66,3% respectivamente (91).

Já o Brexucabtageno autoleucel (ou Brexu-cel) teve a sua aprovação baseada no estudo ZUMA-2(75). Este é um estudo de Fase II, feito em pacientes adultos com LLA refratária ou recidivada. Por definição as falhas terapêuticas eram classificadas em diferentes grupos:

- a) a refratariedade primária era a 1ª recidiva depois da remissão, em até 12 meses;
- b) a recidiva ou refratariedade após terapia de segunda linha ou posterior;
- c) a recidiva ou refratariedade após o transplante de células tronco alogênico.

Os pacientes com acometimento do SNC sem alterações neurológicas clinicamente evidentes eram elegíveis. Foram incluídos 71 pacientes, mas 55 receberam o tratamento. A taxa de remissão completa global, definida como a soma da remissão completa + a remissão completa com recuperação hematológica incompleta foi de 54,9% para o conjunto de análise completa (CAC) e de 70,9% por intenção para tratar (ITT). A duração da remissão teve uma mediana de 14,6 meses por CAC e de 14,6 meses por ITT.

Atualizações ocorridas nos últimos 12 meses

Em ensaio clínico fase II não randomizado publicado em *JAMA Oncology* (médicos da Zhejiang University, China), 28 adultos recém-diagnosticados com Ph+ ALL receberam indução com vindesina, dexametasona e dasatinibe, seguida por CAR-T CD19, depois CAR-T CD22, mantidos com dasatinibe. Todos alcançaram remissão hematológica completa; a remissão molecular completa (CMR) subiu de 25% após a indução para 85% após CAR-T CD19, e foi 76% após CAR-T CD22. Após seguimento mediano de 23,9 meses, a sobrevida global (OS) e livre de leucemia (LFS) em 2 anos foi de 92%, com 78% mantendo CMR. A toxicidade foi bem tolerada: houve apenas CRS grau 1 em 40% das infusões (21 dos 52 CAR-T) e nenhum caso de ICANS. Pacientes com deleção IKZF1 apresentaram maiores chances de recidiva e sobrevivência inferior (66,7% vs. 100%, $p=0,01$) (93).

MIELOMA MÚLTIPLO

Resumo da patologia

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação descontrolada dos plasmócitos, além do aumento excessivo da produção de proteína M. É um tumor relativamente raro, representando 1 a 2% de todos os cânceres diagnosticados e aproximadamente 17% dos tumores hematológicos. É mais comum em homens do que em mulheres e é mais observado em população de descendência africana (94). Sua incidência aumenta com a idade, atingindo o pico ao redor dos 70 anos (95).

No nosso país, dados do Painel Oncologia Brasil apontam para 2600 diagnósticos da patologia entre os anos 2013 e 2019, o que corresponde, em ambos os sexos, a um risco de 1,24 casos para cada 100 mil habitantes (96)

Para facilitar a suspeita e o diagnóstico do mieloma, utiliza-se o acrônimo do inglês *CRAB*: hipercalcemia (*calcium*), insuficiência renal (*renal failure*), anemia (*anemy*) e lesões ósseas (*bone lesions*). Daí a importância do controle da doença, dado o risco elevado de fraturas ósseas, infecção e necessidade de hemodiálise. A maioria (76,5%) dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado (estádio III de Durie e Salmon) (97).

Tratamentos disponíveis e resultados

O transplante autólogo de medula óssea (TMO) constitui a primeira opção de tratamento para os pacientes com MM. Assim, ao momento do diagnóstico, os pacientes são classificados em uma das três alternativas abaixo (98):

- Recentemente diagnosticados, elegíveis para TMO
- Recentemente diagnosticados, não elegíveis para TMO
- MM recidivado ou refratário

Pacientes elegíveis para TMO são tratados com indução, normalmente com três drogas, incluindo inibidor de proteassoma e corticoide, por três a quatro ciclos antes da coleta das células tronco. Os pacientes podem, então, ser submetidos ao transplante ou manter a terapêutica até a primeira recaída. Há várias opções para esta abordagem inicial. Em comum, normalmente os pacientes recebem dexametasona em doses baixas, para minimização da toxicidade (98).

Quase todos os pacientes com MM apresentam, em algum momento, recaída. A duração da remissão das recaídas tende a diminuir depois de cada regime, dada a aquisição de resistência clonal aos medicamentos empregados, assim como há uma tendência a aumento da toxicidade relacionada à terapêutica. A escolha do regime de tratamento em uma recaída é influenciada por vários fatores, incluindo tempo de recaída, resposta à terapia prévia, agressividade da recaída e o estado geral do paciente. Uma opção aos pacientes refratários à lenalidomida é a pomalidomida (98).

O tratamento sistêmico do MM apresentou intensa evolução nos últimos anos. Nos anos 2000 apareceram os inibidores de proteassoma e os imunomoduladores. A partir de 2010, observou-se a chegada de anticorpos monoclonais (99), com sucessivos aumentos nos resultados de sobrevida global destes pacientes (100). Nos pacientes para os quais o TMO não é uma opção devido a comorbidades, em geral, utiliza-se um agente quimioterápico como a lenalidomida, que reduz a produção de proteínas monoclonais, além de bortezomibe ou daratumumabe, em associação com dexametasona. A lenalidomida é um imunomodulador recomendado para o tratamento inicial ou da recidiva/recorrência da patologia (101). Seu uso está bastante difundido, tanto na abordagem inicial quanto no tratamento de manutenção, conforme descrito acima. E tem-se observado que a resistência a esta medicação é crescente, indicando que novas abordagens são necessárias para que esta resistência seja superada (102). O tratamento combinado apresenta melhores resultados no combate os plasmócitos anôimos (98).

Evidência a respeito da terapia CAR-T

A maioria dos pacientes apresentam, conforme relatado acima, recidiva após o tratamento inicial, e os resultados são progressivamente são mais modestos, como era de se esperar, conforme se avança nas linhas posteriores de tratamento (103, 104). Pacientes expostos a três ou mais esquemas terapêuticos apresentam, segundo estudo descrevendo dados de mundo real, uma sobrevida livre de progressão mediana de 4,6 meses (105), com sobrevida global pouco maior do que 1 ano (12,4 meses). Melhores alternativas eram, então, urgentemente necessárias para este grupo de enfermos.

Em estudos iniciais, observou-se que o ciltacel, um CAR-T direcionado contra o antígeno de maturação das células B, levou a respostas longas e duradouras em pacientes com MM refratário ou que apresentou recaída. A saber:

- Estudo fase I (CARTITUDE-1): em 97 pacientes que haviam recebido pelo menos 3 linhas de tratamento (mediana de 6 linhas anteriores de tratamento), seguidos medianamente por 33,9 meses, observou-se uma sobrevida livre de enfermidade de quase 3 anos (34,9 meses), quando o resultado esperado, conforme relatado acima, de 4,6 meses (105). A sobrevida estimada em 3 anos com CAR-T foi de 63% (106, 107), enquanto os pacientes do estudo de mundo real citado anteriormente viveram, em média, 12,4 meses (105).
- O protocolo de fase II (CARTITUDE-2) estudou pacientes em linhas mais precoces de tratamento e atingiu respostas variando entre 95 e 100%, mantida por um ano entre 79 e 89% dos pacientes que obtiveram resposta. Com um seguimento de 18 meses, 75 a 90% dos pacientes ainda permaneciam livre de progressão da enfermidade (108).
- O estudo fase III (CARTITUDE 4) randomizou 419 pacientes que haviam sido tratados com 1 a 3 linhas de tratamentos anteriores para receberem ciltacel ou tratamento *standard*. Com um seguimento mediano de aproximadamente 16 meses, os pacientes do braço padrão apresentaram SLP inferior a 1 ano (11,8

meses) enquanto nos pacientes do braço experimental a mediana ainda não havia sido atingida, estando 75,9% dos pacientes ainda livres de recidiva ao final do primeiro ano (vs. 48,6% no braço controle; $p < 0,05$) (109).

Atualizações ocorridas nos últimos 12 meses

Em seguimento de 5 anos do estudo CARTITUDE-1, publicado em 2024, o tratamento com uma única infusão de ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) demonstrou sobrevida global mediana de 60,7 meses em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário a múltiplas linhas terapêuticas. Aproximadamente um terço dos pacientes (32 de 97) permaneceu vivo e sem progressão da doença ao final do acompanhamento, sem necessidade de novos tratamentos, sugerindo a possibilidade de benefício duradouro. Entre os pacientes avaliados em um único centro com mais de cinco anos de remissão, todos estavam negativos para doença residual mínima (MRD) com sensibilidade $\geq 10^{-5}$ e também negativos por PET/CT, reforçando a profundidade da resposta. O perfil de seguimento ao longo do tempo se manteve favorável, sem registro de neurotoxicidades tardias graves ou síndrome parkinsoniana, e apenas dois casos de neoplasias secundárias (pulmão e canal anal) foram relatados. Fatores associados à resposta prolongada incluíram menor carga tumoral inicial e maior proporção de células T naïve no produto celular. Os dados posicionam o cilta-cel como uma opção terapêutica com potencial de induzir respostas de longa duração ou até cura funcional em uma parcela relevante de pacientes com mieloma múltiplo avançado (110).

Atualização do estudo de fase III CARTITUDE-4 mostrou que, após um seguimento mediano de 33,6 meses, houve demonstração de um ganho significativo de sobrevida global com cilta-cel, com uma redução de 45% no risco de morte em comparação ao tratamento padrão (HR 0,55; IC 95%: 0,39–0,79; $p = 0,0009$). A taxa de sobrevida em 30 meses foi de 76,4% com cilta-cel versus 63,8% com o padrão. A progressão livre de doença também foi significativamente superior no grupo do CAR-T (HR 0,29), com 59,4% livres de progressão em 30 meses, contra 25,7% no grupo controle. Além disso, 62% dos pacientes do grupo cilta-cel atingiram negatividade para doença residual mínima (MRD,

do inglês *minimal residual disease*) com sensibilidade de 10^{-5} , indicando respostas de alta profundidade. O perfil de segurança foi gerenciável, com eventos adversos principalmente hematológicos, taxas baixas de síndrome de liberação de citocinas (CRS) grave e ausência de toxicidades neurológicas tardias relevantes. Esses dados posicionam o cilta-cel como uma alternativa superior ao tratamento padrão nesse cenário, com benefício robusto de sobrevida e qualidade de vida (111).

Pôster apresentado no último Congresso da ISPOR descreve estudo que teve como objetivo avaliar o custo por sobrevida livre de progressão (CPFS) e o custo por resposta completa (CCR) do tratamento com cilta-cel em comparação a outros esquemas terapêuticos disponíveis no sistema de saúde suplementar brasileiro para pacientes com mieloma múltiplo refratário à lenalidomida, que já haviam recebido de uma a três linhas anteriores de tratamento. A análise incluía uma comparação indireta de tratamentos (ITC, do inglês *indirect treatment comparison*), abrangendo esquemas como DPd (daratumumabe, pomalidomida e dexametasona), PVd (pomalidomida, bortezomibe e dexametasona), DKd (daratumumabe, carfilzomibe e dexametasona), Kd (carfilzomibe e dexametasona) e DVd (daratumumabe, bortezomibe e dexametasona). Os resultados demonstraram que, em um horizonte temporal de 10 anos, o cilta-cel apresentou a maior sobrevida livre de progressão (até 5,9 anos), o menor custo por ano de sobrevida livre de progressão (R\$ 539,5 mil) e o menor custo por resposta completa (R\$ 4,1 milhões) em todas as comparações realizadas. Em contraste, os demais esquemas apresentaram CPFS variando de R\$ 637 mil a R\$ 1,4 milhão e CCR entre R\$ 8,2 milhões e R\$ 19,8 milhões. Os autores concluem que o cilta-cel, além de proporcionar melhores desfechos clínicos, representa a alternativa de melhor custo-efetividade entre os tratamentos analisados, sendo, portanto, uma opção terapêutica altamente vantajosa para pacientes com mieloma múltiplo refratário à lenalidomida no contexto da saúde suplementar brasileira (112).

Em estudo retrospectivo de vida real publicado em 2024 no *Blood Cancer Journal*, a comparação entre ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) e idecabtagene vicleucel (ide-cel) demonstrou eficácia superior para o cilta-cel em pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário fortemente pré-tratados (mediana de 6 linhas anteriores). Entre os 204 pacientes avaliados (162 ide-cel e 42 cilta-cel), a taxa de resposta global foi de 93%

para cilta-cel versus 79% para ide-cel ($p<0,001$), e a taxa de remissão completa aos 30 dias foi de 48% versus 26%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão em 10 meses foi de 82% no grupo cilta-cel e 47% no grupo ide-cel ($p<0,001$), enquanto a sobrevida global foi de 90% versus 77% ($p=0,06$). Em contrapartida, o perfil de toxicidade foi ligeiramente mais desfavorável para cilta-cel: embora a taxa geral de síndrome de liberação de citocinas (CRS) tenha sido semelhante (81% vs. 85%), eventos grau 3–4 foram mais frequentes com cilta-cel (10% vs. 4%). Neurotoxicidade (ICANS) grau ≥ 3 também foi mais comum com cilta-cel (7% vs. 2%). Os autores concluem que, apesar da maior toxicidade, cilta-cel proporciona respostas mais profundas e duradouras na prática clínica, sendo potencialmente preferível em pacientes com bom estado geral e manejo adequado de eventos adversos (113). O idecabtagene não tem, até o momento em que este artigo é escrito, registro brasileiro na ANVISA.

E, por fim, é importante mencionar o artigo intitulado *“Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network”*, publicado em junho de 2025 na revista *The Lancet Haematology*. Trata-se de um consenso elaborado por um grupo de especialistas do European Myeloma Network, incluindo autores de renome como Hermann Einsele, Maria-Victoria Mateos e Pieter Sonneveld. O texto apresenta diretrizes clínicas baseadas em evidências e experiência prática para otimizar o uso de imunoterapias baseadas em células T – notadamente terapias com células CAR-T e anticorpos biespecíficos – no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

A publicação destaca que, sempre que possível, a terapia com células CAR-T deve ser priorizada em relação aos anticorpos biespecíficos em pacientes elegíveis. Essa recomendação se baseia no fato de que os CAR-T demonstram taxas de resposta elevadas, sobrevida livre de progressão mais duradoura e maior impacto positivo sobre a qualidade de vida. Além disso, o uso prévio de anticorpos biespecíficos pode reduzir a eficácia posterior dos CAR-T, tornando a ordem de administração das terapias um fator crítico no manejo clínico.

Outro ponto relevante abordado no artigo é a importância do encaminhamento precoce dos pacientes candidatos à terapia com CAR-T, permitindo uma avaliação oportuna de elegibilidade, otimização clínica (incluindo rastreamento de infecções latentes e

comorbidades), e planejamento logístico adequado. O texto também enfatiza a necessidade de uma estrutura de cuidados de suporte intensivo, essencial para mitigar riscos associados à síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e outras complicações já descritas previamente neste texto e que, embora tratáveis, podem, como sabemos, impactar o desfecho do paciente, se não forem geridas adequadamente.

Em resumo, o artigo reforça que, no contexto do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, a imunoterapia baseada em células T não deve ser encarada como uma abordagem isolada, mas como parte de uma estratégia integrada e sequencial, cujo êxito depende de planejamento clínico cuidadoso, estrutura hospitalar adequada e decisões terapêuticas que levem em conta a ordem das intervenções e o perfil individual de cada paciente. Essas recomendações são especialmente relevantes para gestores que atuam no planejamento e incorporação de tecnologias em saúde de alto custo, como os CAR-T cells, no sistema de saúde suplementar (114).

MONITORIZAÇÃO DA SEGURANÇA

Após a autorização sanitária de produtos de terapia avançada como as células CAR-T, o processo regulatório não se encerra. Pelo contrário, inicia-se uma nova fase crítica: o monitoramento contínuo da segurança, da eficácia e da qualidade desses produtos no contexto de uso real e em ensaios clínicos conduzidos no país. No Brasil, esse acompanhamento é responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que exerce papel central na supervisão técnica e regulatória das terapias avançadas, com base em sua competência legal de proteger a saúde da população frente a riscos sanitários.

Por meio da Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Terapias Avançadas (GSTCO), a Anvisa mantém uma estrutura específica para analisar protocolos clínicos, autorizar estudos em território nacional e acompanhar eventos adversos, além de avaliar dados de eficácia e segurança submetidos pelas empresas detentoras do registro sanitário. O acompanhamento é realizado de forma contínua e pode implicar revisões de bula, restrições de uso, exigências adicionais de farmacovigilância ou, em casos extremos, a suspensão do registro.

A existência de um sistema formal de monitoramento pós-registro, documentado em fontes públicas como o portal da Anvisa, é essencial para garantir o uso seguro e racional das CAR-T no Brasil. Além disso, oferece informações valiosas para a tomada de decisão de gestores públicos e privados, ao permitir a identificação precoce de riscos, o acompanhamento da real efetividade clínica dos produtos no país e a sustentação de políticas de incorporação tecnológica mais alinhadas à realidade local. Para operadoras de planos de saúde, esse arcabouço regulatório representa uma ferramenta estratégica para o planejamento da cobertura, a gestão do risco assistencial e a promoção do uso responsável dessas terapias de alto impacto.

Neste documento, apresentaremos um resumo dos relatórios de monitoramento das terapias CAR-T registradas no Brasil e disponibilizadas pela ANVISA. Para uma análise mais

detalhada dos documentos, assim como para consulta às respectivas referências bibliográficas, sugere-se uma consulta aos arquivos originais, disponibilizados por esta agência³.

Monitoramento de axicabtagene ciloleucel no Brasil

O relatório da Anvisa apresenta informações sobre o monitoramento do medicamento Yescarta® (acicabtagene ciloleucel), um produto de terapia avançada registrado no Brasil em outubro de 2022. O objetivo é garantir a segurança, eficácia e qualidade do produto, com dados atualizados até abril de 2024.

- O Yescarta® é uma imunoterapia autóloga de células T para tratamento de linfomas de células B.
- O medicamento é fabricado a partir de células T do próprio paciente, utilizando um vetor retroviral.

Indicações Terapêuticas do Yescarta®

O axicabtagene ciloleucel é aprovado para tratar linfomas específicos em adultos, com indicações claras e limitações de uso.

- Indicado para linfoma de grandes células B refratário à quimioimunoterapia ou recidivado em 12 meses.
- Também indicado para linfoma folicular recidivado ou refratário após 2 ou mais linhas de terapia.
- Não é indicado para linfoma primário do sistema nervoso central.

³ <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/ensaios-clinicos-autorizados/documentos-registros>

Status de Registro Internacional do Yescarta®

O Yescarta® possui aprovação em diversos países, refletindo sua aceitação global como tratamento para linfomas.

- Aprovado pela primeira vez nos EUA em 18 de outubro de 2017.
- Atualmente, está aprovado em 41 países, incluindo Brasil, EUA, União Europeia, Japão e Arábia Saudita.

Pesquisas Clínicas em Andamento

Atualmente, não há ensaios clínicos do Yescarta® realizados no Brasil, mas há vários estudos em andamento em outras regiões.

- Os ensaios clínicos buscam demonstrar a eficácia e segurança do medicamento.
- Os participantes têm a oportunidade de serem acompanhados por até 15 anos.
- Vários estudos estão em andamento, incluindo fases 2 e 3, focando em diferentes tipos de linfomas.

Pesquisas Clínicas Não Intervencionais

Estudos não intervencionais estão sendo realizados para avaliar a segurança a longo prazo do Yescarta®.

- Esses estudos observacionais envolvem pacientes que já receberam o tratamento.
- O acompanhamento pode durar até 15 anos, com foco na segurança e eficácia do medicamento.

Estudos Clínicos Não Intervencionais Planejados no Brasil

Um estudo pós-comercialização está planejado no Brasil para monitorar a segurança e eficácia do Yescarta®.

- O estudo será multicêntrico e não intervencional, em parceria com a SBTMO e CIBMTR.
- O objetivo é capturar dados de longo prazo sobre a segurança e eficácia do tratamento, incluindo eventos adversos e toxicidades associadas.

Exposição Estimada ao Axicabtagene Ciloleucel

Até 17 de abril de 2024, cerca de 18.230 indivíduos foram tratados com axicabtagene ciloleucel globalmente, incluindo 935 em ensaios clínicos e 17.295 no uso pós-comercialização.

- 935 participantes em 17 ensaios clínicos patrocinados pela empresa.
- 17.295 pacientes tratados no cenário pós-comercialização, incluindo alguns no Brasil.
- Exposição por idade: 658 participantes entre 18 e 65 anos e 277 acima de 65 anos.
- Exposição racial: 752 brancos, 36 negros ou afro-americanos, 56 asiáticos, entre outros.

Resultados de Eficácia em Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos ZUMA-1, ZUMA-5 e ZUMA-7 demonstraram eficácia significativa do axicabtagene ciloleucel em pacientes com linfoma.

- ZUMA-1: Taxa de resposta objetiva de 83% e sobrevida global mediana de 25,8 meses.

- ZUMA-5: Taxa de resposta global de 92% e sobrevida livre de progressão mediana de 40,2 meses.
- ZUMA-7: Sobrevida livre de eventos significativamente maior com axicabtagene ciloleucel em comparação com SOCT (*standard of care therapy*).

Resultados de Eficácia Pós-Comercialização

Estudos pós-comercialização estão em andamento para avaliar a segurança e eficácia do axicabtagene ciloleucel em diferentes regiões.

- KTE-C19-110: Estudo nos EUA focado em segurança a longo prazo e neoplasias subsequentes.
- KT-EU-471-0117: Estudo na Europa com foco em segurança e eficácia em linfomas.
- YES020-011: Estudo no Japão coletando dados de eficácia e segurança.

Preocupações de Segurança Identificadas

O perfil de segurança do axicabtagene ciloleucel é monitorado continuamente, com riscos identificados em ensaios clínicos e pós-comercialização.

- 78% dos pacientes apresentaram reações adversas neurológicas, com 25% em grau ≥ 3 .
- Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) ocorreu em 90% dos pacientes, com 9% em grau ≥ 3 .
- Citopenias de grau 3 ou superior ocorreram em 39% dos pacientes.

Acompanhamento de Longo Prazo em Ensaios Clínicos

Os participantes dos ensaios clínicos continuam a ser acompanhados para obter mais informações sobre segurança e eficácia.

- ZUMA-1: Após 5 anos, 93% dos pacientes apresentaram SLC, com 11% em grau $\geq$ 3.
- ZUMA-5: Nenhum novo sinal de segurança foi observado após 3 anos.
- ZUMA-7: Nenhuma nova morte relacionada ao tratamento foi reportada.

Atualizações de Rotulagem e Medidas de Minimização de Risco

A rotulagem do axicabtagene ciloleucel foi atualizada para incluir riscos de malignidade secundária e medidas de minimização de risco foram implementadas.

- Material educativo para profissionais de saúde sobre identificação e manejo de reações adversas.
- Cartão de alerta para pacientes sobre sintomas de reações adversas.
- Programa de acesso restrito para centros qualificados para administrar o tratamento.

Contexto de Benefício-Risco do Axicabtagene Ciloleucel

O axicabtagene ciloleucel é uma opção terapêutica importante para pacientes com linfoma de grandes células B refratário ou recidivado.

- Superioridade estatística em sobrevida livre de eventos em comparação com SOCT.
- Taxa de sobrevida global estimada em 54,6% para o grupo axicabtagene ciloleucel.

- A eficácia do tratamento é mantida com um perfil de segurança manejável.

Status de Aprovação do Yescarta® na Europa

O Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) é um tratamento aprovado para linfomas em diversos países europeus. A tabela apresenta a aprovação do medicamento para linfoma difuso de grandes células B e linfoma folicular em vários países.

- Aprovado em todos os países listados para o tratamento do linfoma difuso de grandes células B.
- Aprovado em todos os países listados para o tratamento do linfoma folicular.
- Países incluídos: Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letônia, Liechtenstein, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Reino Unido (Irlanda do Norte).

Aprovação do Yescarta® em Outros Países

Além da Europa, o Yescarta® também é aprovado em outros países fora da União Europeia. A tabela mostra a aprovação em países como Austrália, Brasil, Canadá, Israel, Japão, Arábia Saudita, Cingapura, Suíça e Estados Unidos.

- Aprovado em países como Austrália, Brasil, Canadá, Israel, Arábia Saudita, Suíça e Estados Unidos para ambos os tipos de linfoma.
- No Japão e em Cingapura, a aprovação é considerada "não aplicável" para o linfoma folicular.
- Aprovado em Grã-Bretanha (Inglaterra, País de Gales, Escócia) para ambos os tipos de linfoma.

Monitoramento de ciltacabtagene autoleucel no Brasil

O relatório apresenta a análise técnica e o monitoramento do Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel), um medicamento de terapia avançada registrado no Brasil em março de 2022. O objetivo é garantir a segurança, eficácia e qualidade do produto ao longo do tempo.

- O Carvykti® é uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas, direcionada ao antígeno de maturação de células B.
- O medicamento é indicado para adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que já receberam tratamentos anteriores.
- O monitoramento é baseado em dados enviados anualmente pela Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, com atualizações até fevereiro de 2024.

Características e Indicações do Carvykti®

O Carvykti® é um produto de terapia gênica *ex-vivo*, utilizado no tratamento de mieloma múltiplo. Sua eficácia e segurança foram avaliadas em estudos clínicos.

- Indicações: Tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que falharam em terapias anteriores, incluindo inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores.
- A segurança e eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Resultados dos Estudos Clínicos MMY2001 e MMY3002

Os estudos clínicos MMY2001 e MMY3002 avaliaram a segurança e eficácia do Carvykti® em pacientes com mieloma múltiplo.

- Estudo MMY2001: 97 pacientes tratados, com taxa de resposta global de 97,9% e sobrevida livre de progressão (SLP) de 76,3% em 12 meses.
- Estudo MMY3002: 419 pacientes, com SLP não atingida no grupo Carvykti® e 11,8 meses no grupo controle. Taxa de resposta global de 84,6% para Carvykti®.
- A taxa de sobrevida em 30 meses foi de 76,4% para Carvykti® e 63,8% para o tratamento padrão.

Estudo Observacional MMY4009

O estudo MMY4009 é um estudo observacional pós-registro que acompanhará pacientes tratados com Carvykti®.

- O estudo incluirá de 30 a 50 pacientes do Brasil, com acompanhamento de até 15 anos.
- O foco principal é a segurança do tratamento, enquanto a efetividade será um desfecho secundário.
- Os centros brasileiros para recrutamento ainda estão sendo definidos.

Resultados de Qualidade de Vida e Sintomas

Os resultados do tratamento com Carvykti® demonstraram melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

- Avaliação pelo EORTC QLQ-C30 indicou redução na dor em 72,2% dos pacientes após 100 dias.

- O tempo médio até a piora dos sintomas foi de 34,3 meses para o tratamento padrão, enquanto para Carvykti® não foi estimado.
- O estudo reforça a superioridade do Carvykti® em relação ao tratamento padrão no controle dos sintomas associados ao mieloma múltiplo.

Visão Geral de Segurança Clínica do Carvykti®

O relatório apresenta dados de segurança clínica do Carvykti®, incluindo eventos adversos e um plano de minimização de risco. Os dados foram coletados entre 28 de fevereiro de 2022 e 28 de fevereiro de 2024, abrangendo relatos de eventos adversos de diversas fontes.

- Dados de segurança provenientes do banco de dados global da empresa.
- Eventos adversos codificados usando MedDRA.

Eventos Adversos Relacionados ao Carvykti®

Os eventos adversos mais frequentes foram categorizados por sistema de órgão, com destaque para infecções e distúrbios do sistema nervoso. A maioria dos eventos adversos graves ocorreu em pacientes tratados com ciltacabtagene autoleucel.

- Total de 1.143 eventos adversos graves relatados.
- Principais categorias: Infecções (392), Distúrbios do sistema nervoso (146), Distúrbios do sistema imunológico (101).
- 54,6% dos pacientes apresentaram eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) graves.
- Citopenias observadas em 93% dos pacientes tratados.

Eventos Adversos Emergentes e Toxicidades

Os eventos adversos emergentes incluem síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidades, com uma taxa significativa de recuperação. A hipogamaglobulinemia e infecções graves também foram relatadas.

- 83,3% dos pacientes apresentaram síndrome de liberação de citocinas (SLC).
- 22% dos pacientes relataram neurotoxicidades, com 11,4% apresentando ICANS.
- 36,1% dos pacientes morreram até a data de corte, com 18,6% das mortes atribuídas a eventos adversos.

Plano de Minimização de Risco do Carvykti®

O plano visa identificar e minimizar riscos associados ao uso do Carvykti®, com foco em eventos adversos conhecidos e potenciais. O documento é dinâmico e evolui com novos dados.

- Riscos importantes identificados: SLC, toxicidades neurológicas, citopenia prolongada, infecções graves.
- Riscos potenciais incluem malignidades secundárias e síndrome de lise tumoral.
- Informações faltantes sobre segurança a longo prazo e uso em populações específicas.

Atividades de Farmacovigilância e Monitoramento

As atividades de farmacovigilância incluem a coleta e análise de eventos adversos, além de ações adicionais para garantir a segurança dos pacientes. O monitoramento contínuo é essencial para a avaliação do perfil de benefício-risco.

- Coleta de eventos adversos e relatórios periódicos de segurança.

- Programa de distribuição controlada e educação para profissionais de saúde e pacientes.
- Treinamento para manuseio adequado do medicamento.

Conclusão sobre o Perfil de Benefício-Risco

O perfil de benefício-risco do Carvykti® permanece favorável, com eficácia significativa e melhorias na sobrevida dos pacientes. O monitoramento de longo prazo é crucial para identificar sinais de segurança e avaliar a eficácia em diferentes subgrupos.

- Dados de eficácia e segurança continuam a ser monitorados.
- Importância de protocolos robustos de tratamento e farmacovigilância.
- Acesso controlado à terapia deve ser cuidadosamente planejado.

Monitoramento de Tisagenlecleucel no Brasil

O relatório de 2024 da Anvisa apresenta a análise técnica e o monitoramento do medicamento Kymriah® (tisagenlecleucel), destacando a segurança e eficácia do produto desde seu registro no Brasil em 2022. O objetivo é garantir a transparência e a confiança no uso de terapias avançadas.

- O Kymriah® é um produto de terapia gênica ex vivo, indicado para leucemia linfoblástica aguda e linfomas.
- O monitoramento inclui dados de segurança e eficácia atualizados até agosto de 2023.

Informações Gerais sobre Kymriah®

Kymriah® é uma terapia imunocelular autóloga que utiliza células T do paciente para tratar cânceres hematológicos. O produto é fabricado pela Novartis e possui especificações rigorosas de armazenamento e transporte.

- O medicamento é administrado em doses que variam de $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 células T viáveis.
- Deve ser armazenado a temperaturas de até -120°C , com validade de 9 meses.
- Indicações incluem pacientes com leucemia linfoblástica aguda e linfomas difusos e foliculares.

Status do Registro e Aprovações

Kymriah® foi aprovado pela FDA em 2017 e pela Anvisa em 2022, com registros em 45 países. O produto é monitorado continuamente para garantir sua segurança e eficácia.

- Registro no Brasil ocorreu em 23 de fevereiro de 2022.
- A Novartis detém o registro em 45 países, incluindo EUA, UE e Japão.
- O monitoramento pós-registro é essencial para avaliar o perfil benefício-risco do medicamento.

Pesquisas Clínicas e Exposição

Até agosto de 2023, 1.167 pacientes foram tratados com Kymriah® em estudos clínicos, com foco em segurança e eficácia. A exposição pós-registro inclui dados de pacientes tratados dentro e fora das especificações.

- 655 pacientes em estudos concluídos e 512 em andamento.
- A exposição pós-registro inclui cerca de 7% de produtos fora das especificações.

Estudos Não-Intervencionais em Andamento

O relatório menciona a realização de estudos não-intervencionais para avaliar a eficácia e segurança do Kymriah® em condições reais. Esses estudos são cruciais para entender o impacto do tratamento na prática clínica.

- Oito estudos não-intervencionais estão em andamento, com um total de 3.086 pacientes inscritos.
- Um estudo específico (CCTL019C2401) avalia o uso de tocilizumabe em pacientes com linfoma.
- Os dados coletados ajudam a monitorar a segurança a longo prazo do tratamento.

Desafios na Realização de Estudos

O estudo CCTL019BBR02 enfrenta desafios significativos, como a dificuldade em recrutar pacientes e a obtenção de consentimentos. A equipe da Novartis relata estar trabalhando para superar esses obstáculos.

- A meta de 200 participantes pode não ser alcançada devido à realidade prática das infusões.
- O protocolo inicial não previa consentimento remoto, dificultando a inclusão de pacientes distantes.
- A coleta de documentos essenciais é um desafio devido às longas jornadas de tratamento dos pacientes.

Eficácia do Tisagenlecleucel em LLA

O estudo ELIANA demonstrou que 82,2% dos pacientes com LLA apresentaram remissão após tratamento com Tisagenlecleucel, com uma mediana de duração de resposta de 46,8 meses.

- 65 pacientes (82,2%) alcançaram remissão.
- Duração da resposta (DOR) mediana: 46,8 meses.
- Sobrevida livre de eventos (EFS) mediana: 23,7 meses.
- Sobrevida global (OS) estimada em 55,7% no mês 60.
- Eficácia durável em pacientes fortemente pré-tratados.

Eficácia do Tisagenlecleucel em LDGCB

No estudo JULIET, 54,5% dos pacientes com LDGCB alcançaram remissão, com 41,4% obtendo remissão completa.

- 115 pacientes monitorados por 5 anos.
- Taxa de remissão global: 54,5% (IC 95%: 44,2, 64,6).
- Remissão completa: 41 pacientes (41,4%).
- Duração da resposta não atingida, sugerindo respostas duradouras.
- Sobrevida global mediana: 12,5 meses (IC 95%: 7,2, 34,2).

Eficácia do Tisagenlecleucel em LF

Os dados do estudo ELARA indicam alta taxa de remissão completa e duração sustentada da resposta em pacientes com LF r/r.

- Alta remissão completa em população de LF r/r.

- Duração da resposta e sobrevida livre de progressão sustentadas.
- População de alto risco e altamente pré-tratada.

Acompanhamento a Longo Prazo do Tisagenlecleucel

O estudo PAVO acompanhou 439 pacientes por uma mediana de 64,2 meses, sem novos sinais de segurança identificados.

- Nenhuma nova preocupação de segurança após 15 anos de acompanhamento.
- Eficácia sustentada em termos de DOR e OS.
- Monitoramento contínuo de pacientes tratados com terapia CAR-T.

Estudos Não-Intervencionais e Segurança

Os dados do PASS CCTL019B2401 mostram que a relação benefício-risco do Tisagenlecleucel permanece favorável, embora o acompanhamento ainda seja limitado.

- Acompanhamento mediano: 33,5 meses (LLA), 31 meses (LDGCB), 8 meses (LF).
- Benefício-risco favorável para todas as indicações autorizadas.
- Necessidade de mais dados para avaliar eventos tardios.

Comparação de Eficácia entre Estudos

Os dados comparativos entre estudos de vida real e estudos clínicos mostram consistência na eficácia do Tisagenlecleucel.

- Taxa de remissão completa em LLA: 86,9% (B2401) vs. 82,3% (ELIANA).
- Sobrevida livre de eventos em 60 meses: 57,0% (B2401) vs. 41,8% (ELIANA).

- Eficácia robusta em diferentes cenários.

Segurança do Tisagenlecleucel

O perfil de segurança do Tisagenlecleucel é bem caracterizado, com eventos adversos mais frequentes ocorrendo nas primeiras 8 semanas após a infusão.

- Eventos adversos comuns: SLC (77,2%), infecções (75,9%), distúrbios hematológicos (69,6%).
- 41,3% dos pacientes com LLA morreram, principalmente devido à progressão da doença.
- Nenhum novo sinal de segurança foi identificado em estudos de longo prazo.

Risco de Malignidade Secundária

A FDA e a *European Medicines Agency* (EMA) alertaram sobre o risco de malignidades secundárias em pacientes tratados com terapias CAR-T, incluindo linfomas.

- Comunicação de segurança da FDA sobre malignidades de células T.
- Necessidade de monitoramento vitalício para detectar malignidades secundárias.
- Revisão do RMP para incluir malignidade secundária de origem em células T como risco importante.

Resumo das Preocupações de Segurança

Os riscos importantes identificados incluem SLC, reações adversas neurológicas graves e infecções, com necessidade de monitoramento contínuo.

- Riscos identificados: SLC, infecções, citopenias.

- Riscos potenciais: edema cerebral, malignidades secundárias.
- Informações ausentes sobre uso em gravidez e lactação, segurança a longo prazo.

Qualidade e Logística do Produto

A Novartis garante a qualidade do Kymriah® e a logística de transporte e administração do produto em centros qualificados.

- Processo de certificação em três fases: qualificação, treinamento e certificação.
- Centros de tratamento e processamento devem ser qualificados pela Novartis.
- A segurança e eficácia do produto OOS estão sendo avaliadas em estudos de acompanhamento.

REGULAÇÃO

Em um posicionamento público no final de 2023, operadoras de planos de saúde suplementar levaram à ANS questionamentos técnicos sobre definições conceituais relacionadas à terapia CAR-T e suas regulamentações no Brasil. Tais debates foram pertinentes, mas evidenciaram incertezas acerca da obrigação dos planos em fornecer acesso a essa nova modalidade terapêutica. Em setembro de 2023, a Diretoria Colegiada da ANS aprovou entendimento no sentido de excluir os medicamentos de terapia avançada (como as CAR-T) das regras dos §§ 10 e 13 do art. 10 da Lei 9.656/1998 – dispositivos estes que tratam da cobertura automática de tratamentos não listados no rol, desde que atendidos critérios técnicos. Com isso, a ANS impôs que terapias avançadas passassem pelo rito ordinário de avaliação técnica e atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde antes de terem cobertura obrigatória⁴. No entanto, essa nova diretriz regulatória foi suspensa por decisão judicial. Em 25 de março de 2024, o Juiz Federal Paulo Cezar Duran (10ª Vara Cível Federal de São Paulo) concedeu tutela de urgência pleiteada pelo Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma), anulando os efeitos da referida deliberação da ANS. Na decisão, o magistrado destacou que a ANS não poderia criar distinções para medicamentos de terapia avançada se a lei já estabelece condições para fornecimento pelos planos – havendo prescrição médica e registro na Anvisa, entendimento diverso permitiria à agência restringir um direito fundamental assegurado em lei⁵. Com essa liminar em vigor, os produtos de terapia avançada retornaram ao regime padrão de cobertura definido em lei, ou seja, continuam sujeitos às mesmas obrigações de cobertura automática aplicáveis a medicamentos convencionais (por exemplo, quimioterápicos) quando atendidos os critérios normativos. Até meados de 2025, não houve, de que tenhamos notícias, novas mudanças regulatórias formais por parte da ANS quanto ao tema; as terapias CAR-T permanecem fora do Rol obrigatório à espera de avaliação

⁴ <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-define-regras-de-cobertura-para-terapias-avancadas#:~:text=Nesta%20segunda,operadoras%20de%20planos%20de%20sa%C3%BAde>

⁵ <https://sindusfarma.org.br/noticias/indice/exibir/22159-justica-concede-liminar-ao-sindusfarma-e-inclui-terapias-avancadas-no-rol-da-ans#:~:text=O%20juiz%20Paulo%20Cezar%20Duran%2C,no%20regimento%20interno%20da%20ag%C3%Aancia>

ordinária, já que nenhuma foi efetivamente incorporada via processo de atualização tecnológica. Isso se deve, em parte, aos desafios de análise de custo-efetividade e sustentabilidade. Assim, no âmbito da saúde suplementar, a cobertura das CAR-T segue pautada pelas determinações legais gerais, enquanto se aguarda definição final tanto na esfera regulatória quanto na judicial.

Atualizações Jurisprudenciais

No campo judicial, a decisão liminar de março de 2024 resultou na reinterpretação da aplicação dos dispositivos legais relacionados à cobertura de terapias avançadas, incluindo CAR-T, no âmbito da saúde suplementar. Desde então, têm sido observadas decisões judiciais que, ao considerar o registro sanitário junto à Anvisa e a prescrição médica individualizada, vêm reconhecendo, em alguns casos, a obrigatoriedade de cobertura por parte das operadoras, mesmo na ausência de inclusão prévia no Rol da ANS. Esses julgados têm, em geral, exigido requisitos objetivos, como a inexistência de alternativas terapêuticas disponíveis, a apresentação de parecer clínico fundamentado e, por vezes, o apoio em notas técnicas elaboradas por núcleos de apoio técnico do Judiciário (NAT-Jus). Ainda que essas decisões procurem se basear em evidências científicas, é importante destacar que, do ponto de vista das operadoras de planos de saúde, a judicialização impõe desafios relevantes, especialmente quando desconsidera os processos regulatórios vigentes e o necessário equilíbrio econômico-financeiro do setor.

A incorporação de tecnologias de alto custo sem a devida análise técnico-econômica – como ocorre quando a decisão é tomada judicialmente, caso a caso – compromete a previsibilidade atuarial e a sustentabilidade do sistema como um todo. Assim, ainda que se reconheça o papel do Judiciário na proteção de direitos individuais, é fundamental que as decisões respeitem os critérios estabelecidos pelas instâncias técnicas competentes, como a ANS, garantindo segurança jurídica, previsibilidade orçamentária e acesso responsável às inovações terapêuticas. Cabe destacar que, em algumas decisões judiciais, a negativa de cobertura de medicamentos com registro sanitário válido e sem alternativa

terapêutica disponível tem sido interpretada como incompatível com os princípios contratuais da saúde suplementar, especialmente quando se entende que tal negativa comprometeria a função assistencial do contrato. Essa linha de entendimento tem sido reforçada por mudanças legislativas recentes, como a promulgação da Lei nº 14.454/2022, que introduziu os §§ 12 e 13 ao art. 10 da Lei nº 9.656/1998. Esses dispositivos ampliaram as hipóteses em que tratamentos não previstos expressamente no Rol da ANS podem ser objeto de cobertura obrigatória, desde que amparados por evidências científicas e recomendações de órgãos técnicos nacionais ou internacionais.

A constitucionalidade dessas alterações legislativas passou a ser objeto de análise pelo Supremo Tribunal Federal (ADI 7265), em ação ajuizada por entidades representativas do setor de saúde suplementar. A Advocacia-Geral da União posicionou-se pela constitucionalidade dos dispositivos, sob o argumento de que eles visam ampliar o acesso a terapias respaldadas por evidência científica, ainda que não formalmente incorporadas ao Rol. Até o momento, não há decisão definitiva do STF, de modo que as normas permanecem em vigor.

Do ponto de vista das operadoras, contudo, a aplicação prática desses dispositivos exige cautela. A incorporação tácita de coberturas, sem a devida análise técnica, clínica e econômico-financeira conduzida pelas instâncias competentes, pode resultar em desequilíbrios relevantes na gestão dos planos, especialmente diante do custo elevado e da complexidade das terapias avançadas como as CAR-T. Assim, é fundamental que qualquer obrigação de cobertura esteja amparada por critérios claros e previsíveis, respeitando tanto o direito dos pacientes quanto a viabilidade e a sustentabilidade do sistema suplementar de saúde. O acompanhamento atento da evolução jurisprudencial e do posicionamento das autoridades regulatórias e judiciais torna-se, portanto, uma tarefa estratégica e permanente para os gestores do setor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, Ahmad T, Alotaibi SS, Al-Sanea MM, et al. Chimeric antigen receptor T-cells: an overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2022;10:797440.
2. Chiappella A, Guidetti A, Doderio A, Bramanti S, Zinzani PL, Santoro A, et al. Real-Life CAR-T Cell Treatment in Large B-Cell Lymphomas Indicates That Axi-Cel and Tisa-Cel Have Similar Outcomes, but Long-Term Cytopenia Is an Emerging Problem. *Blood*. 2021;138:3867.
3. Jommi C, Bramanti S, Pani M, Ghirardini A, Santoro A. CAR T-cell therapies in Italy: patient access barriers and recommendations for health system solutions. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:915342.
4. Gomes IM, Lacerda MR, Rodrigues JAP, Zaton DCP, Freitas CASL. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: reflexões ancoradas em legislações de saúde nacional. *Revista Baiana de Enfermagem*. 2017;31(2).
5. Amini L, Silbert SK, Maude SL, Nastoupil LJ, Ramos CA, Brentjens RJ, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022;19(5):342-55.
6. Bhaskar ST, Dholaria BR, Sengsayadeth SM, Savani BN, Oluwole OO. Role of bridging therapy during chimeric antigen receptor T cell therapy. *EJHaem*. 2022;3:39-45.
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-44.
8. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):45-56.
9. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3119-28.
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):439-48.
11. Sim AJ, Jain MD, Figura NB, Chavez JC, Shah BD, Khimani F, et al. Radiation therapy as a bridging strategy for CAR T cell therapy with axicabtagene ciloleucel in diffuse large B-cell lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2019;105(5):1012-21.
12. Dreger P, Corradini P, Gribben JG, Glass B, Jerkeman M, Kersten MJ, et al. CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e1006-e15.
13. Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(17):1799-800.
14. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor–modified T cells after failure of ibrutinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(26):3010.
15. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297.
16. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Deschamps M, Gauthier J, et al. Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bulletin du cancer*. 2017;104(12S):S43-S58.
17. Oluwole OO, Bouabdallah K, Muñoz J, De Guibert S, Vose JM, Bartlett NL, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2021;194(4):690-700.
18. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.

19. Ahmed N, Wesson W, Mushtaq MU, Porter DL, Nasta SD, Brower J, et al. Patient Characteristics and Outcomes of Outpatient Tisagenlecleucel Recipients for B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(7):449.e1-.e7.

20. Sun S, Hao H, Yang G, Zhang Y, Fu Y. Immunotherapy with CAR-modified T cells: toxicities and overcoming strategies. *Journal of immunology research*. 2018;2018.

21. Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med*. 2018;66(2):57-8.

22. Fried S, Avigdor A, Bielorai B, Meir A, Besser MJ, Schachter J, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(10):1643-50.

23. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123-e7.

24. Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med*. 2018;66(2):50-2.

25. Fishman JA, Hogan JJ, Maus MV. Inflammatory and Infectious Syndromes Associated With Cancer Immunotherapies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(6):909-20.

26. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018;24(6):739-48.

27. Rubin DB, Danish HH, Ali AB, Li K, LaRose S, Monk AD, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Brain*. 2019;142(5):1334-48.

28. Topp MS, van Meerten T, Houot R, Minnema MC, Bouabdallah K, Lugtenburg PJ, et al. Earlier corticosteroid use for adverse event management in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2021;195(3):388-98.

29. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, 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. *The lancet oncology*. 2019;20(1):31-42.

30. Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia After Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy: Characteristics, Management, and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):460-6.

31. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925-35.

32. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T—and a side order of IgG, to go?—Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood reviews*. 2019;38:100596.

33. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):121-30.

34. Laetsch TW, Harris AC. Immunoglobulin replacement and quality of life after CAR T-cell therapy—Authors' reply. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):e7.

35. Bishop MR. Late complications and long-term care of adult CAR T-cell patients. *Hematology*. 2024;2024(1):109-15.

36. Styczyński J. Infections following CAR-T cells therapy: current state-of-the-art review and recommendations. *Acta Haematologica Polonica*. 2020;51(1):11-6.

37. Mercadal S, Gomez C, Lee C, Couriel DR. Infectious Complications Following Car-T Cell Therapy for B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Single-Center Experience and Review of the Literature. 2022.

38. Ma S, Bindal P, Trottier C, Elavalakanar P, Dodge L, Logan EK, et al. Late Infectious Complications of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Beyond One Year. *Blood*. 2024;144:7789.

39. Mercadal S, Gomez CA, Lee CJ, Couriel DR. Infectious complications following CAR-t cell therapy for B cell non-Hodgkin lymphoma: a single-center experience and review of the literature. *Annals of Hematology*. 2023;102(7):1837-43.

40. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26-33.

41. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
42. Ziegler AK, Abend M, Port M, Dammann E, Homeyer RS, Eder M, et al. Cumulative dosages of chemotherapy and radiotherapy exposure, and risk of secondary malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(4):635-40.
43. Yin H, Wei X. The design of retroviral vectors used in the CAR-T products, risk management, and future perspective. *MedComm.* 2025;6(2):e70067.
44. Berg P, Ruppert-Seipp G, Müller S, Maurer GD, Hartmann J, Holtick U, et al. CAR T-cell-associated secondary malignancies challenge current pharmacovigilance concepts. *EMBO Molecular Medicine.* 2025;17(2):211-8.
45. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016;43(4):661-75.
46. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(14):2258-63.
47. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125(1):22-32.
48. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(27):4184-90.
49. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.
50. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51-7.
51. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 2016;174(2):235-48.
52. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(8):904-12.
53. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2021;22(10):1403-15.
54. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(7):629-39.
55. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwale OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood.* 2023.
56. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu Z-H, Siddiqi T, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B cell lymphoma in the United States. *Transplantation and cellular therapy.* 2022;28(9):581. e1-. e8.
57. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwale OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(7):640-54.
58. Westin JR, Oluwale OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(2):148-57.
59. Chavez JC, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwale OO, et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel in high-risk large B-cell lymphoma (ZUMA-12). *Blood.* 2025.
60. Zhou Y, Li Q, Li W, Lu L, Xiao S, Cai Y, et al. Clinical results of a phase 1 trial evaluating a HER2 directed CAR-T product selective for the tumor microenvironment (TME) in patients with GI and other solid tumor malignancies. *American Society of Clinical Oncology;* 2025.

61. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *The New England journal of medicine*. 1984;311(23):1471-5.
62. Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Current opinion in oncology*. 2007;19(5):433-7.
63. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2426-33.
64. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemeister FB, Ayers GD, Hess M, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(10):1582-9.
65. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5019-26.
66. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nature medicine*. 2022;28(2):325-32.
67. Fowler N, Dreyling M, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. CT-564 ELARA Trial Update: Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses of Tisagenlecleucel in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (R/R FL). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23:S534-S5.
68. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood*. 2024;143(17):1713-25.
69. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, 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.
70. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, 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.
71. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med*. 2024;30(8):2199-207.
72. Svoboda J, Landsburg DJ, Gerson J, Nasta SD, Barta SK, Chong EA, et al. Enhanced CAR T-cell therapy for lymphoma after previous failure. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(18):1824-35.
73. Zinzani PL, Muñoz J, Trotman J. Current and future therapies for follicular lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology*. 2024;13(1):87.
74. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *American journal of hematology*. 2022;97(5):638-56.
75. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England journal of medicine*. 2020;382(14):1331-42.
76. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(12):3606-10.
77. O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Burns D, Besley C, Creasey T, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: real-world outcomes in the United Kingdom. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):7519-21.
78. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in standard-of-care practice: results from the US lymphoma CAR T consortium. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(14):2594-606.
79. Ahmed N, Kambhampati S, Hamadani M, Grover N, Shadman M, Locke F, et al. S220: REAL-WORLD OUTCOMES OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (BREXU-CEL) FOR RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA: A CIBMTR SUBGROUP ANALYSIS BY PRIOR TREATMENT. *HemaSphere*. 2023;7:e43327c1.
80. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton KM, et al. A Comparison of Overall Survival with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) CAR T-Cell Therapy (ZUMA-2) and Standard of Care

- (SCHOLAR-2) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi). *Blood*. 2022;140(Supplement 1):10296-9.
81. Shah NN, Colina AS, Johnson BD, Szabo A, Furqan F, Kearn T, et al. Phase I/II study of adaptive manufactured lentiviral anti-CD20/anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for relapsed, refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;JCO-24-02158.
 82. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
 83. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European journal of cancer care*. 2005;14(1):53-62.
 84. Sheykhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(8-9):1080-96.
 85. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. 2022.
 86. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;60(1):4-12.
 87. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-50.
 88. Truong TH, Jinca C, Mann G, Arghirescu S, Buechner J, Merli P, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Shifting Indications in the Era of Immunotherapy. *Front Pediatr*. 2021;9:782785.
 89. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9486):635-42.
 90. Shin S, Kahng J, Kim M, Lim J, Kim Y, Han K. Distribution of Antigenic Aberration in the Bone Marrow of Acute Leukemia in Complete Remission. *Ann Lab Med*. 2008;28(1):1-7.
 91. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):439-48.
 92. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(21):5414-24.
 93. Zhang M, Fu S, Feng J, Hong R, Wei G, Zhao H, et al. Dasatinib and CAR T-Cell Therapy in Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2025;11(6):625-9.
 94. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
 95. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Mieloma múltiplo (Parte 1)-Atualização sobre epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento sistêmico e prognóstico. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2023;58:361-7.
 96. Medeiros D, Nascimento M, Valadares M, Paiva E. TAXA DE INCIDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO CASOS DE MIELOMA MÚLTIPLO E NEOPLASIA MALIGNAS DE PLASMÓCITO POR FAIXA ETÁRIA NAS MESORREGIÕES DO RIO GRANDE DO NORTE. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023;45:S409.
 97. Hungria V, Maiolino A. Mieloma múltiplo: progressos e desafios. *SciELO Brasil*; 2007. p. 1-2.
 98. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(5):548-67.
 99. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, Nasserinejad K, Troia R, Pour L, et al. Carfilzomib, pomalidomide and dexamethasone (KPd) in patients with multiple myeloma refractory to bortezomib and lenalidomide. the EMN011 trial. *Blood*. 2018;132:801.
 100. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):495-505.
 101. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.

102. de Arriba de la Fuente F, Montes Gaisán C, de la Rubia Comos J. How to Manage Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *Cancers*. 2022;15(1):155.
103. van de Donk NW. Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2020;2020(1):248-58.
104. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016;175(2):252-64.
105. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-6.
106. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology*; 2023.
107. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6):1265.
108. Van De Donk NW, Agha M, Cohen AD, Cohen YC, Anguille S, Kerre T, et al. Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel), a BCMA-directed CAR-T Cell therapy, in patients with multiple myeloma (MM) and early relapse after initial therapy: CARTITUDE-2 Cohort B 18-Month Follow-up. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):7536-7.
109. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2023.
110. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, Cohen AD, Raje N, Htut M, et al. Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2025;Jco2500760.
111. Mateos M, VS-MJ S-MJ, Dhakal B, Touzeau C, Leleu X, van de Donk N, editors. Overall survival (OS) with ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) versus standard of care (SoC) in lenalidomide (len)-refractory multiple myeloma (MM): phase 3 CARTITUDE-4 study update. *International Myeloma Society Annual Meeting*; 2024.
112. AGOSTINHO PC, Borba B, Rangel CA, COSTA N. EE396 Cost Per Responder Analysis of Patients With 3 Previous Lines and Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma Who Received Cilta-Cel in the Brazilian Private Health System. *Value in Health*. 2025;28(6):S135.
113. Robinson K. Cilta-Cel Shows Superior Efficacy, Survival Over Ide-Cel, but Higher Toxicity in R/R MM. 2025.
114. van de Donk NW, Moreau P, San-Miguel JF, Mateos M-V, Dimopoulos MA, Zweegman S, et al. Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network. *The Lancet Haematology*. 2025.

Este manual foi produzido com o apoio de:

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

