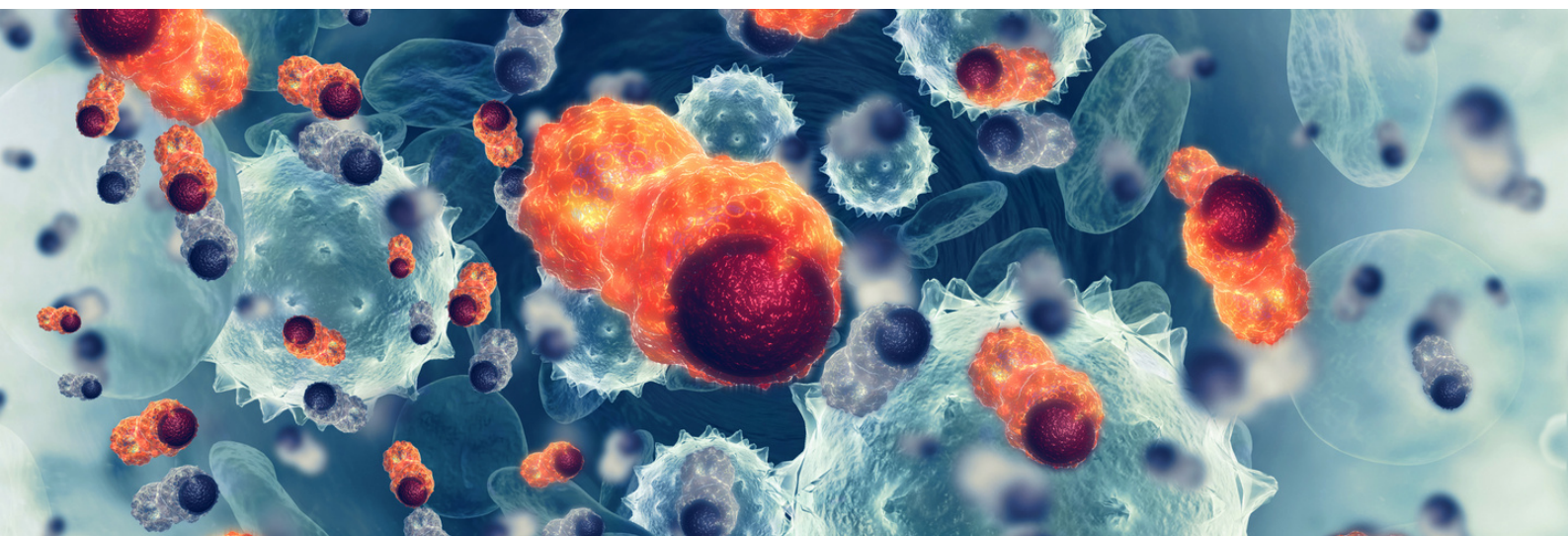




Jornal Brasileiro

Auditoria em Saúde

Acesso à saúde de forma ética e sustentável



Editorial

Por Goldete Priskulnik

O início de 2024 trouxe mais incertezas do que certezas no âmbito da Saúde Suplementar. O aumento de dois dígitos na Variação dos Custos Médicos Hospitalares (VCMH), projetando um reajuste significativo nas contraprestações pecuniárias dos planos coletivos empresariais e de adesão, colocou todos os atores do mercado em uma posição de muita cautela e muita atenção.

Incorporações de novos eventos e procedimentos em saúde são constantemente demandadas pelo órgão regulador e precisam ser analisadas e estudadas para que o enfrentamento do impacto orçamentário seja sustentável. É importante que os gestores das operadoras de planos de saúde conheçam as indicações e as melhores evidências acerca das novas tecnologias para as tomadas de decisão.

Falamos muito de Medicina de Precisão e Terapia CAR-T Cell. Precisamos compreender como funcionam e como poderão nos ajudar a tomar decisões personalizadas para nossos beneficiários. As terapias avançadas ainda suscitam dúvidas que necessitam ser sanadas. Preparamos um texto com o objetivo de fornecer uma compreensão abrangente sobre o que são, abordando suas diversas formas, aplicações e o potencial impacto na Saúde Suplementar.

NESTA EDIÇÃO

A HIPERCODIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS MÉDICOS - UM REFLEXO DOS TEMPOS ESTRANHOS ATUAIS

UTILIZAÇÃO DA MEDICINA DE PRECISÃO EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: REVISÃO SOBRE A DOENÇA E IMPACTO NA JORNADA DO PACIENTE

TERAPIA CAR-T – CÉLULAS T MODIFICADAS PARA EXPRESSAREM RECEPTORES QUIMÉRICOS DE ANTÍGENOS

TERAPIAS AVANÇADAS

Nossa primeira edição de 2024 trás informações valiosas que podem nortear os partícipes do sistema com informações importantes a respeito desse novo momento.

Nesta 1ª edição de 2024 temos três artigos originais:

- Utilização da Medicina de Precisão em Leucemia Mieloide Aguda: revisão sobre a doença e impacto na jornada do paciente.
- Terapia CAR-T- Células T modificadas para expressarem receptores Quiméricos de Antígenos.
- Terapias avançadas.

No artigo de opinião falamos de um tema que permeia o dia a dia da auditoria de regulação e liberação:

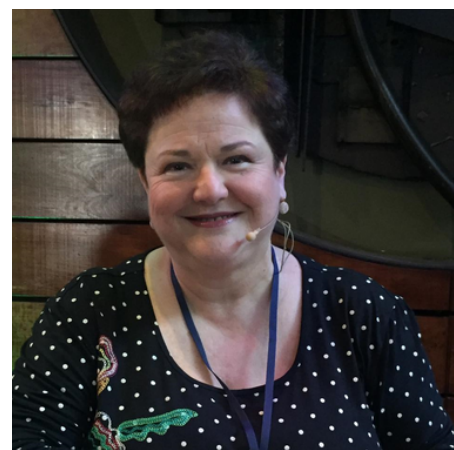
- A hipercodificação dos procedimentos médicos: Um reflexo dos tempos estranhos atuais.

Além do conteúdo científico publicado, o JBAS construiu um portfólio robusto onde temos vários temas para treinamentos “in company” para os diversos players do mercado, cursos de curta duração dos mais variados assuntos pertinentes ao sistema de saúde brasileiro, organização de lives com geração de comunicações breves no nosso site e, ainda a organização de “Advisory Board” com coordenação da temática e relatórios de finalização e fechamento.

Contribuam submetendo seu material para publicação pelo e-mail: jbas@jbas.com.br.

Boa leitura!

Goldete Prizskulnik
Editora



GOLDETE PRISZKULNIK

Editora Científica

Médica e Executiva em Gestão em Saúde Suplementar
Consultora Sênior para Assuntos de Gestão, Regulação e Auditoria em Saúde
Professora convidada dos Cursos do Programa de Educação Continuada da FGV-S.P. – GV Pec e GV in company
Vice Presidente da SBAM – Soc. Brasileira de Auditoria Médica

JOAO PAULO DOS REIS NETO

Publisher

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar
Presidente da CAPESESP
Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional
Ex-professor de MBA em Auditoria
Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde



Opinião

A hipercodificação dos procedimentos médicos – um reflexo dos tempos estranhos atuais

Por Tulio Yamada

A desvalorização dos honorários médicos é uma realidade preocupante que acomete a classe médica há décadas, tanto na Saúde Suplementar quanto no SUS. Esta conjuntura, impulsionada por diversos fatores, gera impactos negativos na qualidade da assistência à saúde e na própria sustentabilidade da profissão médica.

Este artigo foca especificamente a situação dos honorários médicos na Saúde Suplementar, onde as tabelas da Associação Médica Brasileira (AMB) servem como base para remuneração profissional. Através de uma análise crítica, o objetivo é desvendar as ações e reações que moldaram este mercado, buscando compreender as nuances deste panorama complexo.

Até 1994, antes do Plano Real, praticamente todas as empresas viviam da ciranda financeira, não se preocupando com gestão de custos, formatação de preços, margens de contribuição etc. O objetivo era manter fluxo de caixa positivo, estoques altos de insumos, obter melhores aplicações financeiras, entre outras ações. Neste cenário, com economia indexada, fontes pagadoras remuneravam os serviços prestados após 45 a 60 dias, sem a devida correção. Do outro lado, prestadores inchavam as contas hospitalares, muitas vezes indevidamente, como forma de compensar a inflação do período. Com o Plano Real, que estabilizou a economia e reduziu a inflação, os serviços comprados pelas operadoras tornaram-se deficitários, por não haver mais a correção mensal das contribuições, e nem as aplicações lucrativas.

Num primeiro momento, fontes pagadoras tiveram dificuldades, e buscaram se profissionalizar, com cálculos atuariais mais realistas, negociação de novas tabelas mais enxutas, novas formas de remuneração, como pacotes, implantação de auditoria de contas, para coibir cobranças indevidas, e congelamento de tabelas, entre outras ações.

Os prestadores, incluindo os médicos, demoraram a entender esta nova realidade. Muitos hospitais não aceitavam as auditorias, inicialmente, e nem as novas tabelas mais compactas. Demoraram, inclusive, para implantar gestão de custos. Os médicos, por outro lado, não participaram ativamente das mudanças, para defender seus interesses, sendo os últimos a reagir. Num primeiro momento, se limitavam a reclamar dos preços congelados.

Neste cenário de mudanças econômicas, tivemos, em 1998, o início da regulamentação dos planos de saúde, que deveria dar mais segurança ao setor, através da criação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)². Entre acertos e erros das diversas diretorias da ANS, outros agentes ganharam maior protagonismo, como o Judiciário, o Congresso, os próprios usuários, seja individualmente, seja através de associações de defesa de direitos, os fornecedores de materiais, medicamentos, órteses, prótese, entre outros.

Ao longo deste tempo de muitas mudanças, as operadoras de planos de saúde sempre se utilizaram das tabelas da AMB, para remunerar os médicos. Inicialmente com uso da Tabela de Honorários Médicos (THM) 1990³ e 1992⁴, e posteriormente com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), nas suas diversas edições, com destaque para a quinta edição⁵. Ainda hoje, no século XXI, temos prestadores que são remunerados com base na THM 1990 e 1992, complementadas pelas edições subsequentes da CBHPM. Algumas operadoras utilizam tabelas próprias, que nada mais são do que tabelas da AMB, com troca de nome.

Estas tabelas de honorários, incluindo suas edições THM 1990 e 1992, sempre tiveram alguns princípios basilares, para composição de preços, destacando-se:

1. Os procedimentos cirúrgicos são valorizados na sua integralidade, contemplando todos os tempos cirúrgicos necessários para sua realização, do início ao fim.
2. Os honorários cirúrgicos contemplam os cuidados pré e pós-operatórios, durante a internação, até determinado dia de pós-operatório (15º na THM 1990, e 10º a partir da THM 1992).
3. Os procedimentos são remunerados conforme sua complexidade. Ou seja, quanto maior a complexidade, maior a remuneração.
4. Há uma paridade entre as complexidades, independentemente da especialidade, havendo uma hierarquização dos valores.
5. As versões da CBHPM salientaram a hierarquização dos procedimentos, levando em conta quatro fatores: complexidade técnica, tempo de execução, atenção requerida e grau de treinamento necessário para a capacitação profissional. Independentemente da especialidade.

Não há dúvidas que, tanto nas tabelas THM como nas CBHPM, há distorções de valorização, porém destaca-se que há regras claras, com critérios técnicos.

Ao longo dos anos, vimos a participação dos honorários médicos se reduzir, na conta hospitalar, por vários motivos: avanço tecnológico, com materiais e medicamentos mais caros; aumento no uso de órteses, próteses e matérias especiais (OPME), de maior custo; novas técnicas de tratamento, incluindo exames diagnósticos laboratoriais e de imagem; novas técnicas cirúrgicas; congelamento dos honorários médicos, com uso de tabelas ultrapassadas; aumento da cobertura assistencial, entre outros fatores. Esta participação, que em outros momentos chegou a ser superior a 20%, hoje fica abaixo dos 10%.

Especificamente quanto ao uso de tabelas ultrapassadas, houve a reação tardia dos médicos, para tentar corrigir os valores dos honorários. Uma destas tentativas é a chamada hipercodificação dos procedimentos.

Proliferam-se manuais de codificação das mais variadas especialidades, nos últimos tempos, com distorções absurdas das regras da AMB, com cobrança de tempos cirúrgicos, sobreposição de códigos, reinterpretação e distorção no uso consagrado de códigos, quantificação indevida e, para piorar, atrelando hipercodificação de procedimentos ao uso criterioso de OPME, uma obrigação ética. Alguns casos de uso indevido de códigos se apegam a firulas gramaticais, ignorando o uso consolidado, a intenção na criação do código e a própria evolução da técnica do procedimento. Outros, menos criativos, simplesmente defendem o uso impositivo, sem nenhuma justificativa técnica.

Para ilustrar, seguem alguns exemplos entre tantos, que são recorrentes.

Distorção no uso: tratamento cirúrgico da fístula liquórica, no fechamento primário de neurocirurgias; cirurgia de restauração venosa com pontes nos membros, em cirurgia de varizes.

Cobrança de tempo cirúrgico: enteroanastomose, após realização de enterectomia; laparotomia, no implante de catéter para derivação ventriculoperitoneal, e em várias outras cirurgias abdominais; curativos especiais, em várias cirurgias.

Sobreposição de códigos: retossigmoidectomia ou colectomia parcial, na cirurgia de abaixamento; exploração cirúrgica do deferente, em vasectomia.

Uso indevido: uretroplastia anterior na realização de meatotomia uretral; linfadenectomia retroperitoneal, em cirurgias não oncológicas, e sem respeitar os reparos anatômicos que caracterizam o procedimento.

Firula gramatical, ignorando o desenvolvimento da técnica: cobrança de angioplastia transluminal percutânea por balão, em procedimentos de angioplastia com implante de Stent, porque estes não citam uso de balão.

Distorção na quantidade do código: cobrança de bloqueio com toxina botulínica por ponto de infiltração ao invés de segmento corporal; cobrança de bilateralidade em procedimentos que se aplicam por segmento, como na denervação percutânea de faceta articular.

Cobrança de porcentagem indevida, em procedimentos com mesmo acesso.

Para que haja clareza sobre o conceito de hierarquização e as consequências da hipercodificação, comparemos o código 3.14.01.12-0 – Implante intratecal de bombas para infusão de fármacos, com o código 3.13.09.12-7 – Parto (via vaginal). Pelas regras clássicas da CBHPM, ambos devem ser cobrados de forma única, contemplando todos os atos necessários para sua realização. E ambos possuem porte 8C, ou seja, são de complexidades consideradas similares e, portanto, remuneram de forma igual. O primeiro procedimento, seguindo orientações de manual elaborado por determinada associação de especialidade, deve ser cobrado com acréscimo de mais quatro procedimentos, tornando-se mais caro, comparado com o segundo, e equiparando-se a um procedimento de porte 10B.

Em muitas especialidades não é possível hipercodificar o procedimento, como na visita médica das especialidades clínicas, ou no caso de obstetras aderentes ao parto normal, como visto acima. Além disso, muitas especialidades cirúrgicas não utilizam OPME de alto custo, para barganhar maior valor de honorário com uso criterioso, mesmo sendo obrigação ética. E por fim, esta hipercodificação por especialidade destrói um dos princípios fundamentais da CBHPM/AMB, que é a hierarquização dos procedimentos médicos, independentemente da especialidade médica. Hierarquização que ganhou destaque, constando no próprio nome da tabela atual.

É importante destacar a questão ética desta hipercodificação, principalmente na barganha com uso criterioso de OPME, mas não se restringe a isso. Trata-se de um desrespeito aos colegas de especialidades que não podem hipercodificar seus procedimentos. E, acima de tudo, trata-se de um desrespeito ao próprio paciente, que é quem efetivamente paga a conta, mesmo para planos empresariais, porque se trata de salário indireto.

A tentativa de impor tais manuais, de forma unilateral por parte de muitos médicos e associações, fere também a relação de prestação de serviços, quando há, porque exige acordo mútuo, sendo necessário aditar cláusula específica para adoção destes manuais, mesmo que contrariem as regras da AMB/CBHPM. Se cada lado praticar regras próprias, não acordadas, acabaremos numa terra sem lei.

A valorização dos honorários médicos deve ser defendida e realizada, porém com uma revisão ampla, criteriosa, com bases éticas, corrigindo distorções, atualizando conforme novas técnicas incorporadas, respeitando todas as especialidades e áreas de atuação, podendo usar como base a própria CBHPM, antes das distorções de hipercodificação que a própria Comissão de Honorários Médicos incorporou às versões mais recentes da CBHPM.

Os fins, por mais justos que sejam, como a valorização dos honorários médicos, jamais podem justificar os meios, principalmente se estes forem antiéticos, como muitos casos de hipercodificação.

Abstract

The valorization of medical fees is a pressing need, and must be done ethically, carefully, with a technical basis and broad discussion. Hypercoding medical procedures, with undue collection of codes, in addition to causing a breakdown in the hierarchy of remuneration tables, involves, in some cases, ethical questions, due to bargaining for higher values with ethical indication of orthoses, prosthetics and special materials. It also goes against the basic rules of the agreed tables and, therefore, is not the solution to value medical fees.

Key words: medical procedures; fees; hypercoding; ethical indication

Referências bibliográficas

1. Brasil. Lei nº 9.656/1998. Dispõe sobre os Planos de Assistência à Saúde. Brasília, 1998.
2. Brasil. Lei n.º 9.961/2000. Dispõe sobre a criação da ANS. Brasília, 2000.
3. Associação Médica Brasileira. Tabela de Honorários Médicos, 1990.
4. Associação Médica Brasileira. Tabela de Honorários Médicos, 1992.
5. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 2008.

TULIO YAMADA

CRM/SP 70.152

Cirurgião Geral, RQE 123.285

Auditor Médico, RQE 123.285.1

Médico auditor da Seguros Unimed



Artigo

Utilização da Medicina de Precisão em Leucemia Mieloide Aguda: revisão sobre a doença e impacto na jornada do paciente

Por Leandro Brust e Monica Conchon

Nota: Artigo patrocinado pela Astellas Farma Brasil e escrito de forma independente pelos autores.

Abstract

Acute Myeloid Leukemia (AML) is considered one heterogeneous disorder that results from the transformation of hematopoietic stem cells, and it is the most common leukemia among the adult population.

In this article, we will provide a review focused on the precision medicine use in AML, examining diagnosis, risk-stratification, recent advances in the disease classification, understanding of the genomic landscape and current treatment available in the Brazilian Private Healthcare System.

Resumo:

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é considerada uma desordem heterogênea que resulta da transformação de células-tronco hematopoéticas e é a leucemia mais comum entre a população adulta.

Neste artigo, forneceremos uma revisão focada no uso da medicina de precisão na LMA, examinando o diagnóstico, estratificação de risco, avanços recentes na classificação da doença, compreensão do panorama genômico e tratamento atual disponível no Sistema de Saúde Privado Brasileiro.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença heterogênea resultante de uma proliferação descontrolada de células hematopoiéticas clonais, sendo a forma mais comum de leucemia aguda em adultos. Pacientes mais jovens apresentam uma sobrevida global (SG) em torno de 30%, enquanto naqueles com mais de 60 anos, a SG é de apenas 10% em 5 anos. Nos últimos anos, os avanços científicos na Onco-Hematologia têm melhorado essas perspectivas, ainda baseadas em protocolos de tratamento com quimioterapia e transplante de medula óssea(1).

A expansão clonal das células hematopoiéticas, impulsionada por mutações genéticas somáticas, destaca a importância crescente da caracterização genômica para diagnóstico preciso, avaliação de risco e para a tomada das decisões terapêuticas mais acertadas. Atualmente, com a crescente aprovação de terapias-alvo pelo FDA, a expectativa de vida tem aumentado significativamente(2).

A GENÉTICA NO CONTEXTO DA LMA: DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Biologicamente, as neoplasias malignas se desenvolvem na medida em que as células vão adquirindo mutações somáticas chamadas drivers. A diferença entre uma mutação driver e uma mutação passageira é que as primeiras ocorrem em genes que controlam as células, orientando a sua função e busca pela autonomia(3). Na última década, projetos como o Cancer Genome Atlas alteraram a compreensão das neoplasias malignas(4). As leucemias sempre foram classificadas com base na morfologia celular, mas agora sabemos que muitas doenças hematológicas malignas devem ser subclassificadas conforme a presença ou ausência de determinados achados moleculares.

Diversos tipos de eventos genéticos podem ser encontrados nas LMAs, exigindo o uso de diferentes técnicas moleculares de análise. Alguns destes achados são cruciais para o diagnóstico, enquanto outros impactam na definição prognóstica. Felizmente, a perspectiva de vida tem melhorado com a descoberta de novas terapêuticas. Por exemplo: a chegada dos inibidores RAS-quinase dependente e de FLT3 levou a uma revisão da classificação prognóstica nos últimos anos.

O Conselho Internacional da Classificação da LMA revisou a última classificação da organização Mundial da Saúde e modificou limites no número de blastos na medula óssea ou no sangue periférico. A LMA com anormalidades genéticas recorrentes (ex: PML/RARA t(15;17), RUNX1/RUNX1T1, CBFβ/MYH11, MLLT3/KMT2A, entre outras) fazem parte da classificação LMA com blastos >10%. Outras categorias de LMA são classificadas com tais se blastos >20%.

Atualizações nos critérios de diagnóstico têm incorporado o conhecimento de anormalidades genéticas clinicamente relevantes. A combinação da análise molecular com imunofenotipagem, cariótipo e hibridação in situ por fluorescência (FISH) permite a identificação de marcadores em grupos com diferentes respostas ao tratamento e sobrevida. Variáveis como idade, presença ou não de comorbidades e mielodisplasia prévias são as mais relevantes(5). A tabela 1 apresenta os achados genéticos e seu impacto sobre o risco das leucemias mieloides agudas:

Tabela 1. Estratificação de risco ELN 2022 para LMAs

Categoria de risco	Anormalidade genética
Favorável	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 - inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)/CBFβ::MYH11⁺ - NPM1 mutado sem FLT3-ITD - CEBPA mutada na estrutura do bZIP
Intermediário	- NPM1 t, § mutado com FLT3-ITD - NPM1 do tipo selvagem com FLT3-ITD (sem lesões genéticas com risco adverso) - t(9;11)(p21.3; q23.3)/MLLT3::KMT2A - Anomalias citogenéticas e/ou moleculares não classificadas como favoráveis ou adversos
Adverso	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranjado - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2:v)/MECOM(EVI1)-rearranjado -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p) - Cariótipo complexo, cariótipo monossomal - ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, e/ou ZRSR2 mutados - TP53 mutado

Cinquenta por cento (50%) dos casos têm alguma anormalidade no cariótipo. A presença de mutações pode estar presente também em casos com cariótipo normal fazendo, portanto, parte da classificação de risco. A LMA com rearranjos gênicos equilibrados ou genes de fusão é mais comum em jovens e com boa resposta terapêutica. Determinadas características estão associadas a subtipos moleculares bem estabelecidos.

A LMA com aneuploidias cromossômicas (alteração no número de cromossomos) podem apresentar cariótipo complexo, monossomias (ausência de um cromossomo) e/ou deleções dos cromossomos 5 e 7, deleções nos cromossomos 17, 12, 20 e trissomia do cromossomo 8. Muitas vezes o diagnóstico se confunde com mielodisplasia e há uma maior chance de resposta favorável aos hipometilantes. Quanto mais complexo o cariótipo, pior a sobrevida. Nesses casos a mutação do gene TP53 é comum.

Já a LMA com cariótipo normal e mutações constitui um grupo geneticamente heterogêneo. Essas alterações foram adquiridas ao longo do tempo, desde a concepção. A figura 1 apresenta um resumo dos principais testes moleculares que auxiliam na definição do diagnóstico e do prognóstico com o tempo recomendado para liberação do resultado, o que é fundamental diante de uma doença de comportamento agressivo.

Figura 1: Testes recomendados para classificação diagnóstica e estratificação de risco

Testes e procedimentos ao diagnóstico para um paciente com LMA ELN 2022	
Testes para estabelecer o diagnóstico	
Hemograma completo e contagem diferencial	
Aspirado de medula óssea	
Biópsia da medula óssea	
Imunofenotipagem por citometria de fluxo	
Análises genéticas	Tempo satisfatório dos resultados
Citogenética	• 5 a 7 dias
Triagem para mutações genéticas necessária para estabelecer o diagnóstico e identificar alvos terapêuticos acionáveis	
• FLT3, IDH1, IDH2	• 3 a 5 dias
• NPM1	• 3 a 5 dias
	• 1º ciclo

MUTAÇÕES ACIONÁVEIS NA LMA NO BRASIL

O número de terapias alvo direcionadas para mutações específicas vem crescendo rapidamente. Até 2021, três mutações (FLT3, IDH1 e IDH2) acionáveis tinham moléculas aprovadas pelo FDA (El Achi & Kanagal-Shamanna, 2021). No Brasil, até o momento, apenas a mutação no gene FLT3 possui terapia aprovada com as moléculas Midostaurina e Gilteritinibe, razão pela qual esta revisão ficará restrita a este gene.

MUTAÇÕES DO GENE FLT3

O FLT3 é um receptor com atividade tirosina quinase. Ele está envolvido na proliferação e diferenciação das células hematopoiéticas progenitoras. Suas mutações geralmente são de dois tipos; uma afetando a porção justa da membrana (FLT3-ITD) e outra alterando o domínio tirosina quinase do receptor (FLT3-TKD). A mutação FLT3-ITD ocorre em uma frequência entre 20-50% dos casos de LMA, havendo correlação entre sua taxa de ocorrência, a taxa de células normais e o prognóstico da doença. O tipo de mutação nesta região ITD (duplicação interna in tandem) consiste na duplicação de pequenas regiões. Já a mutação do gene FLT3-TKD (domínio de tirosina quinase) ocorre em uma frequência menor, geralmente causada por deleções ou inserções. O local mais comum desta mutação é na posição 835, mas análises pela técnica de NGS podem identificar outras mutações fora deste segmento, cujo significado clínico ainda não é bem compreendido(6).

COMO PESQUISAR AS MUTAÇÕES NO GENE FLT3

As análises genéticas do gene FLT3 mais recomendadas envolvem basicamente as técnicas de NGS (Next Generation Sequencing), PCR (Polimerase Chain Reaction) e Eletroforese Capilar. O NGS pode ser empregado na procura de mutações do tipo FLT3-TKD, mas ele não consegue ter uma sensibilidade e especificidade adequada para análises das mutações do tipo FLT3-ITD. Esta ainda é uma limitação do NGS para as regiões genômicas que contenham duplicações(7).

Considerando-se que as mutações mais frequentes na LMA são do tipo FLT3-ITD (duplicações), recomenda-se que os exames genéticos sejam feitos preferencialmente pela técnica de PCR para verificar a elegibilidade de alguma terapia-alvo. A técnica de eletroforese capilar deve ser reservada para os casos em que o PCR apresentar resultados duvidosos.

A GENÉTICA NO CONTEXTO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO, AS DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO TÉCNICA NO BRASIL E AS CODIFICAÇÕES TUSS

É indiscutível que algumas informações genômicas nos casos das leucemias agudas são determinantes e indispensáveis para o diagnóstico adequado, para a adequada avaliação prognóstica e para algumas definições terapêuticas. No Brasil, a cobertura dos testes genéticos no sistema de saúde suplementar segue as diretrizes do Anexo II da RN 465/2021. Estas diretrizes são constantemente atualizadas, conforme disposto no capítulo II da RN 470/2021 (RESOLUÇÃO NORMATIVA – RN No 470, DE 09.07.2021 | Diário Oficial, n.d.), mas, no momento, a única análise genética prevista para leucemias diz respeito ao item 142, que corresponde à pesquisa de mutações no gene FLT3. Não há especificação quanto a técnica recomendada.

Os exames de FISH são amplamente utilizados na Onco-Hematologia. Cada análise procura pela presença de uma determinada característica genética; portanto, pedidos genéricos do tipo “FISH para LMA” não são apropriados. A autorização de um pedido como este, na verdade, equivale a uma “carta branca” para a pesquisa de qualquer característica genética avaliável por este método. Todo pedido de FISH deve ter especificado qual achado genético se deseja avaliar. Quanto a codificação TUSS (Terminologia Unificada da Saúde Suplementar), existem várias opções, desde a pesquisa no sangue periférico até na medula óssea. O código 40501205 (alterações cromossômicas em leucemias) é o que melhor se enquadra no caso das LMAs uma vez que dificilmente será feita a pesquisa de uma única alteração genética.

As codificações existentes na tabela TUSS para análise do gene FLT3 são duas, a saber: 1) 40503640 – pesquisa de mutações por PCR (cada); 2) 40503682 – pesquisa de mutações por eletroforese capilar (cada). Considerando-se que este gene está previsto no contexto terapêutico e, levando em consideração o elevado custo das terapias alvo existentes, não é recomendada a sua avaliação por métodos alternativos. Como duas regiões diferentes do gene FLT3 devem ser analisadas (ITD e TKD), na maioria das vezes o pedido médico deverá conter o código 40503640 x 2. A análise por eletroforese capilar será feita quando a análise por PCR da região ITD for inconclusiva. Não há necessidade de se fazer eletroforese capilar para a avaliação da região TKD, salvo em casos muito específicos onde os resultados obtidos com a técnica de PCR não se mostrarem confiáveis.

Ao examinar as atuais coberturas de avaliações moleculares e as informações clínicas minimamente necessárias para o diagnóstico e manejo das leucemias, fica evidente que há um descompasso entre a clínica elementar mais básica e as obrigações contratuais do sistema de saúde suplementar. Nos casos de leucemia, o foco das análises genômicas na DUT é terapêutico, mas é preciso ter em mente que diagnósticos corretos implicam em decisões mais acertadas, trazendo inclusive uma maior previsibilidade prognóstica. Até que este descompasso técnico legal se resolva, a alternativa apresentada na figura 1 com a lista dos genes sabidamente mais relevantes até o momento, pode ser um ponto de partida.

PAINÉIS GENÉTICOS OU ANÁLISES PONTUAIS?

Considerando a Diretriz de Utilização Técnica vigente não há previsão de painéis genéticos para os casos de LMA. Neste sentido, as análises moleculares na saúde suplementar estão restritas aos exames de cariótipo, FISH, imunofenotipagem (citometria de fluxo) e pesquisa de mutação no gene FLT3. O status de FLT3 permite verificar a elegibilidade dos medicamentos Midostaurina e Gilteritinibe.

O crescente número de genes que precisam ser avaliados para se estabelecer o adequado diagnóstico e prognóstico das leucemias mieloides traz novos desafios. As técnicas usuais têm se mostrado insuficientes para responder a tantas perguntas de forma ágil e até mesmo dentro de uma relação de custo efetividade. Geralmente, nas neoplasias malignas, as investigações genéticas caminham no sentido da realização de grandes painéis com as técnicas de sequenciamento massivo (NGS). Embora as plataformas de tecnologia de sequenciamento pareçam ser equivalentes na sua especificidade e sensibilidade, dependendo do tipo de variação genética procurada, os resultados podem favorecer uma ou outra estratégia(8). Portanto, a escolha da plataforma não deve recair somente sob o ponto de vista financeiro. É importante que os pagadores saibam sobre a existência dessas particularidades ao contratar um prestador.

Inúmeros estudos vêm tentando posicionar grandes painéis genéticos em detrimento de análises escalonadas, mas poucos consideram adequadamente a questão econômica. As análises econômicas bem desenvolvidas no contexto dos testes genéticos ainda são escassas. Da mesma forma, não temos noção sobre a relação de custo efetividade no âmbito dos exames moleculares na realidade brasileira. Isto não é diferente para os exames nas leucemias. Seja no Brasil ou em outros países, ainda não há uma resposta adequada a esta questão(9, 10, 11, 12). Do ponto de vista prático, é importante considerar que a LMA é uma doença agressiva, e, neste contexto, poucas semanas na espera das respostas necessárias podem fazer a diferença para o paciente e para a racionalização dos recursos financeiros. Caso se opte pela liberação de um painel, lembrando que os painéis não são adequados para a análise do gene FLT3, com base nos conhecimentos científicos de hoje, este painel não precisa conter mais genes do que os elencados na figura 1.

RESUMO DO CONTEXTO REGULATÓRIO ATUAL DAS AVALIAÇÕES MOLECULARES EM LMA E RECOMENDAÇÕES

OBJETIVO	TÉCNICA	COBERTURA ROL	DUT	CÓDIGO TUSS	RECOMENDAÇÃO
Diagnóstico	Cariótipo	Sim (sem limite)	Não	40501035 (sangue) 40501043 (medula óssea)	Adequar código ao pedido
Diagnóstico	Imunofenotipagem	Sim (sem limite)	Não	40403254 – Classificação de leucemias	Acordar pacotes
Diagnóstico e Prognóstico	Citogenética (FISH)	Sim (sem limite)	Não	40501205 – FISH (conferir outros códigos)	Acordar pacotes
Terapêutico	Análise Molecular Genética	Sim, restrita ao gene FLT3	142	40503640 – PCR 40503682 – Eletroforese capilar	Caso se avaliem painéis por NGS, manter a análise de FLT3 por PCR + eventualmente Eletroforese Capilar

EM QUAIS CENÁRIOS CLÍNICOS AS TERAPIAS ALVO DIRECIONADAS PARA FLT3 SE ENQUADRAM CONFORME A DUT VIGENTE

Uma vez obtido o resultado da pesquisa de mutação do gene FLT3, os pacientes positivos são potencialmente elegíveis para duas terapias alvo: Midostaurina e Gilteritinibe. As respectivas aprovações no Brasil possuem diferenças na aplicabilidade do cenário clínico dos pacientes. A Midostaurina está aprovada para o uso combinado com quimioterapia de primeira linha, enquanto o Gilteritinibe está aprovado para o uso em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recidivada ou refratária. Não há aprovação para o seu uso em terapia de manutenção após TMO (transplante de medula óssea).

A aplicabilidade destas terapias alvo envolve o cenário clínico de cada estudo que embasou a aprovação das moléculas. O estudo pivotal da Midostaurina avaliou esta molécula nos pacientes com doença recém diagnosticada, ou seja, sem tratamento prévio(13). Já o estudo pivotal do Gilteritinibe envolveu pacientes com doença recidivada ou refratária, o que significa que já haviam recebido linhas prévias de tratamento. As terapias anteriores não necessariamente continham a Midostaurina, mas 12% dos pacientes no estudo ADMIRAL já tinham sido expostos a um inibidor de FLT3 prévio(14).

ESTABELECENDO FLUXOS PARA JORNADAS MAIS ASSERTIVAS

As leucemias mieloides agudas são doenças agressivas que demandam decisões rápidas. No último Consenso Internacional de Classificação das Neoplasias Mieloides e Leucemias Agudas (Arber et al., 2022) recomendou-se que o tempo para o estabelecimento do diagnóstico apropriado das LMAs seja de até 5 dias. Na prática, poucos centros no mundo conseguem cumprir esses prazos. É aceitável e parece seguro ter acesso a todas as informações diagnósticas e prognósticas para a tomada de uma decisão terapêutica em até 7 dias(15).

Considerando o atual cenário regulatório no Brasil, há dois possíveis caminhos que podem ser trilhados:

1. Seguimento inflexível das obrigações legais vigentes: neste caso, os exames que poderão ser feitos compreendem o cariótipo, a imunofenotipagem, o FISH e a pesquisa de mutação no gene FLT3;
2. Flexibilização quanto ao seguimento das obrigações legais vigentes: além dos exames do item 1, considerar a realização de um painel genético pela técnica de NGS que contenha pelo menos as mutações definidoras do subtipo de LMA, conforme a WHO e/ou ICC. Este painel não será substitutivo da análise de FLT3 por PCR.

Por conta dos riscos à integridade física dos pacientes com LMA e por conta dos riscos administrativos quanto ao consumo ineficiente de recursos financeiros é recomendável que a estratégia a ser seguida diante dos novos casos de LMA seja previamente estabelecida. A escolha de qualquer uma das linhas de cuidado ora sugeridas será capaz de responder de forma antecipada todas as demandas das obrigações legais previstas na DUT. Além disso, conhecer o status do gene FLT3 também traz mais previsibilidade para o plano de saúde, o que administrativamente é extremamente valioso.

CONCLUSÕES

Em conclusão, a leucemia mieloide aguda (LMA) apresenta desafios significativos sendo a heterogeneidade da doença um fator que demanda uma abordagem personalizada. Neste contexto, a medicina de precisão e os tratamentos direcionados não são um exercício acadêmico. A identificação de mutações nos genes FLT3, IDH1, IDH2, e TP53 entre outros, pode proporcionar o uso de terapias mais eficazes. A determinação precisa do subtipo inicial da doença e a detecção de clones emergentes e resistentes na recidiva podem orientar melhor as decisões terapêuticas, sejam elas iniciais ou sequenciais.

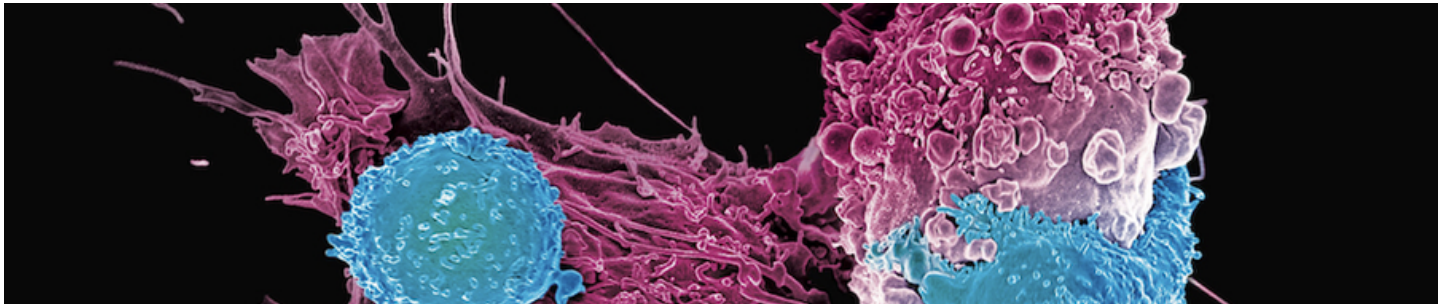
Terapias eficazes têm o potencial de converter pacientes historicamente de alto risco em risco padrão, melhorando a resposta ao tratamento e aumentando a sobrevida. Além disso, a estreita comunicação entre médicos clínico, patologistas e especialistas em genética/molecular é agora fundamental. A evolução dos tratamentos, especialmente as terapias-alvo, tem impactado positivamente na expectativa de vida. No contexto brasileiro, com terapias aprovadas, a pesquisa da mutação no gene FLT3 é central, mas questões legais e administrativas destacam a necessidade de fluxos melhorados para decisões assertivas e rápidas diante da agressividade da LMA.

REFERÊNCIAS

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1136-52.
3. Nangalia J, Campbell PJ. Genome sequencing during a patient's journey through cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(22):2145-56.
4. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(22):2059-74.
5. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2023;98(3):502-26.
6. El Achi H, Kanagal-Shamanna R. Biomarkers in acute myeloid leukemia: leveraging next generation sequencing data for optimal therapeutic strategies. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:748250.
7. Spencer DH, Abel HJ, Lockwood CM, Payton JE, Szankasi P, Kelley TW, et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2013;15(1):81-93.
8. Misyura M, Zhang T, Sukhai MA, Thomas M, Garg S, Kamel-Reid S, et al. Comparison of next-generation sequencing panels and platforms for detection and verification of somatic tumor variants for clinical diagnostics. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2016;18(6):842-50.

9. Buchanan J, Wordsworth S, Schuh A. Issues surrounding the health economic evaluation of genomic technologies. *Pharmacogenomics*. 2013;14(15):1833-47.
10. Johnson K, Saylor KW, Guynn I, Hicklin K, Berg JS, Lich KH. A systematic review of the methodological quality of economic evaluations in genetic screening and testing for monogenic disorders. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2022;24(2):262-88.
11. Spackman E, Hinde S, Bojke L, Payne K, Sculpher M. Using cost-effectiveness analysis to quantify the value of genomic-based diagnostic tests: recommendations for practice and research. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2017;21(12):705-16.
12. Weymann D, Pataky R, Regier DA. Economic Evaluations of Next-Generation Precision Oncology: A Critical Review. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-23.
13. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):454-64.
14. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1728-40.
15. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020;136(7):823-30.

1.MAT-BR-NON-2023-00214 DEZ/23



Artigo

Terapia CAR-T – Células T modificadas para expressarem Receptores Quiméricos de Antígenos

Por Marcos Santos et al

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 da tecnologia, suas indicações, limitações e potencial terapêutico, para que possa auferir o melhor resultado possível do recurso empregado

A QUE SE PROPÕE ESTE MANUAL

Este documento tem o objetivo de capacitar o gestor a entender este novo cenário terapêutico; fornecendo informações científicas atualizadas e delineando de forma clara e concisa o papel que a tecnologia hoje ocupa no tratamento de algumas doenças de difícil manejo, conforme a literatura atual. Este manual busca servir como um guia abrangente e deve ser tão útil quanto um norteador, contendo as evidências científicas mais relevantes. Por fim, visa ser uma ferramenta para o estabelecimento de uma linha de raciocínio gerencial, além de ajudar na tomada das melhores decisões para um gerenciamento mais eficaz da jornada do paciente.

Agências regulatórias do mundo inteiro que a tecnologia tem um expressivo grau de efetividade, quando utilizada dentro de um contexto clínico adequado. No Brasil, isso não é diferente. Mais do que nunca precisamos nos debruçar sobre o tema, porque informação, inegavelmente, é fundamental para subsidiar as melhores decisões em saúde.

Autores[1]:

Prof. Dr. Marcos Santos MD PhD

Dr. Joao Paulo Reis Neto MD

Dr. Leandro Brust MD

Dr Marlus Volnei Moraes MD

Dr. Pedro Henrique Arruda de Moraes MD

INTRODUÇÃO

O primeiro DNA recombinante, produto do processo que hoje conhecemos por engenharia genética, data de 1972. Paul Berg, ganhador do Prêmio Nobel em Química em 1980, foi pioneiro ao extrair um fragmento do DNA de um vírus de macaco e inserir no DNA de outro tipo de vírus(1, 2). Cinquenta anos depois, a capacidade da ciência parece não ter limites.

A bioengenharia tem como objetivo a manipulação do DNA para o seu funcionamento conforme os interesses científicos e de acordo com a necessidade da pergunta científica levantada. A ideia original é que este processo atue com objetivos terapêuticos em uma determinada patologia; e assim foram sendo realizadas inúmeras pesquisas ao longo das últimas décadas. Especialmente importantes, em função do perfil de segurança e do óbito de alguns pacientes por complicações da terapia gênica, os anos de 1999 e 2000 foram marcantes para a diminuição do ritmo de incorporação desta tecnologia(3).

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(4). É através do sistema CRISPR que a edição gênica vem se popularizando.

Muito embora as técnicas de Terapia CAR-T tenham a estratégia de “desenhar ou redesenhar” uma especificidade celular, não infreqüentemente esta modalidade de tratamento pode resultar no aparecimento de complicações clínicas potencialmente graves(5), apesar dos desenvolvimentos recentes e do aprendizado do manejo destas referidas complicações. Por outro lado, cabe ressaltar que os resultados clínicos observados até o momento são animadores, principalmente se levarmos em consideração o perfil clínico dos pacientes e das doenças tratadas, freqüentemente já em curso letal, com prognóstico, normalmente, muito ruim. Os conhecimentos acerca desta nova técnica ainda são incipientes em muitos aspectos. Como acontece com qualquer inovação, algumas questões ainda precisam ser esclarecidas: há dúvidas, por exemplo, se algum tipo de consolidação, baseada na imunobiologia, tal como um transplante alogênico de células tronco, se faz necessária(6). Os ensaios clínicos (não randomizados) para linfoma difuso de grandes células B mostram uma taxa de sobrevida global, no longo prazo (5 anos de seguimento), superior a 40%(7), dado este que levanta a hipótese de que uma expressiva parcela de pacientes não precisa de tratamentos adicionais.

Esta constatação foi validada posteriormente com a comprovação da eficácia do CAR-T em linhas precoces de tratamento: a terapia CAR-T ofereceu sobrevida global superior (54,6%; 95% IC [47,0% – 61,6%]) em comparação ao esquema padrão em 2ª linha definido como terapia de resgate ± quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (46,0%; 95% IC [38,4%– 53,2%]) com razão de risco de morte de 0,73; 95% IC [0,54 – 0,98]; P = 0,03)(8).

Existem outros aspectos que, ainda hoje, suscitam inquietações. 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%. 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 quanto importante é a fluidez dos processos para um melhor resultado para o paciente(9), com consequente melhor aproveitamento do recurso financeiro utilizado.

Sob o ponto de vista da regulação do processo, 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, ao mesmo tempo que evitam a judicialização desnecessária.

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 públicos envolvidos, desde os pacientes elegíveis, familiares, profissionais administrativos e técnicos, organizações e sistemas de atenção do sistema de saúde para 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 atuais e futuras, definindo em cada nível do processo as responsabilidades tanto clínicas como administrativas. Os autores esperam que este Guia possa colaborar, neste sentido.

O Tratamento

O procedimento, como um todo, é bastante complexo, leva tempo e envolve pacientes potencialmente graves. Nesta situação, por mais cuidadosa que seja a indicação do tratamento, ao fazê-la, é preciso entender que qualquer pedido desencadeará um processo operacional relativamente longo. Durante todo percurso da jornada terapêutica, há um razoável risco de ocorrência de desfechos inesperados, impedindo até mesmo que o paciente receba o tratamento por progressão de doença ou óbito. Desta forma, recomenda-se que tais possibilidades sejam acordadas previamente com o Prestador de Serviço, pois a Operadora de Saúde, por enquanto, tem poucas ferramentas para avaliar a probabilidade de ocorrência de algum destes desfechos e, tampouco pode assumir isoladamente o risco de ter que custear um tratamento, que por algum motivo, alheio ao seu processo de decisão, não trará benefício ao paciente.

Estudo italiano mostrou que, de um total de 208 pacientes que fizeram plasmaférese em preparação para a Terapia CAR-T, 5% destes não continuaram o preparo para a terapêutica por rápida progressão da doença ou piora da condição clínica(9). Outras referências têm evidenciado índices de interrupção ainda maiores. Uma revisão sistemática de três estudos de Terapia CAR-T para linfoma de células B: JULIET(10), TRASCEND-NHL-001(11) e ZUMA-1(12) mostrou que 31%, 15% e 9% dos pacientes que fizeram a plasmaférese acabaram não recebendo as células CAR-T(13). No estudo JULIET, 31% dos pacientes não receberam o tratamento em função de morte ou por atraso na produção(10). A redução dos tempos de espera em 2 meses aumentaria o número de pacientes elegíveis que recebem CAR-T em aproximadamente 10%. Para os pacientes que já estão recebendo CAR-T, uma redução de 2 meses nos tempos de espera geraria, segundo estimativa feita em pacientes deste estudo, um aumento de 3,3% nos ganhos de sobrevida por paciente tratado. Assim, eficácia combinada aumentaria em quase 15%, com aproximadamente um quarto dos benefícios de sobrevivência podendo ser atribuídos ao fato do paciente receber o tratamento no período planejado(14). Outras modelagens tem apresentado resultados superponíveis(15).

Os fluxos e a agilidade dos tratamentos podem variar conforme cada fabricante; portanto, cada caso deve ser avaliado no seu devido contexto operacional. No Brasil, como em muitos outros países, há o risco de que processos administrativos venham a atrasar desnecessariamente a execução do procedimento. Portanto, sugere-se a execução dos passos anteriormente enumerados, para uma melhor efetividade do recurso aplicado.

Durante o período de espera da Terapia CAR-T, é importante considerar a chamada terapia ponte, como descreveremos nos capítulos a seguir. Outro grande desafio a ser enfrentado pelos gestores da saúde é a escalabilidade desses tratamentos. Estima-se que mesmo em países mais familiarizados com a terapia, o número de pacientes que são avaliados para receber o CAR-T seja subdimensionado(16) e esse subdimensionamento é uma das principais preocupações, pois está diretamente ligado à expectativa de impacto financeiro.

Algumas especulações tentam explicar esta situação:

- Compreensão limitada desta nova tecnologia por parte dos pacientes;
- Compreensão limitada por parte dos médicos que não são do centro referência de CAR-T;
- Ausência de percepção dos potenciais benefícios;
- Ausência de compreensão de questões de segurança;
- Ausência de compreensão sobre os critérios de elegibilidade;
- Ausência de compreensão sobre a importância de identificação precoce dos pacientes potenciais candidatos;
- Falta de integração entre os oncohematologistas locais com uma rede mais ampla.

ASPECTOS GERAIS DA ASSISTÊNCIA E ACORDOS GESTORES

A integração dos pacientes em uma grande rede de cuidados, principalmente a integração daqueles que residem em regiões fora daquela em que será aplicado o CAR-T, parece ser um grande desafio. Neste sentido, muitos dos riscos são inerentes aos próprios pacientes, por exemplo quando acometidos por alguma doença mais agressiva, como é o caso do Linfoma B Difuso de Grandes Células (DLBCL). Nestes, pode haver 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 e Seguradoras 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, fornece 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⁽¹⁷⁾.

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, conseqüentemente, 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 avaliadas continuamente, no 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.

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 pode ser extraída de outras experiências. 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(17):

- 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, como por exemplo os leitos de UTI durante a pandemia de COVID 19;
- 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 o CAR-T CELL:
 - Número de tratamentos;
 - A velocidade de acesso aos tratamentos;
 - A qualidade dos cuidados avaliadas através de desfechos intermediários e finais;
 - As experiências e os relatos das evoluções dos pacientes;
 - 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 paciente;^[2]
- Unidade de Terapia Intensiva (UTI) disponível e próxima, com colaboração bem estabelecida entre os setores e os profissionais intensivistas, que devem estar 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 por paciente antes de cada tratamento) na unidade onde o CAR-T será realizado;
- 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⁽¹⁸⁾. 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 pacientes com uma condição clínica adequada, sem disfunções orgânicas ou comorbidades que, potencialmente, comprometam a capacidade de tolerar as toxicidades relacionadas ao tratamento ^(17, 19).

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, pela aplasia de células B induzida por CAR-T (em produtos anti-CD19) ou pela hipogamaglobulinemia. 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).

Novamente aqui recomenda-se que os serviços administrativos que recepcionarão as solicitações estabeleçam as codificações e façam o reconhecimento dos exames que atestam a elegibilidade do paciente candidato ao tratamento com CAR-T CELL, bem como dos prestadores habilitados.

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. Da mesma forma, com o aumento da demanda, há grande risco de sobrecarga na capacidade de realização da aférese. Sugere-se a elaboração de um documento acordando previamente a manufatura do CAR-T para o caso específico. Algumas empresas podem sugerir um determinado equipamento para este procedimento; todavia, não há um racional técnico que sustente esta exigência. Nenhuma das empresas que produzem CAR-T, até o momento, propôs um protocolo exclusivo para a aferição e calibração dos maquinários(20). Tendo em vista que a calibração é a mesma para os outros procedimentos hematológicos, a calibração fica sob responsabilidade do próprio centro, o que não torna necessário um guia específico para aferição e a calibração dos maquinários para a coleta de células para manufatura de CAR-T.

A criopreservação, ou não, de células mononucleares, no centro referenciado, depende de cada fabricante. De forma semelhante, algumas empresas podem aceitar células que tenham sido coletadas até mesmo 18 meses antes. Até o momento do envio, as células deverão ser conservadas em temperaturas que variam entre 2 a 8° C 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. Das duas terapias aprovadas no Brasil, por ocasião da publicação da primeira versão deste manual (2023), em uma delas o protocolo do fabricante exige o congelamento das células coletadas para envio, ao passo que a outra exige apenas o resfriamento. Assim sendo, cada tecnologia tem a sua particularidade, que deve obrigatoriamente ser seguida(19).

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(21).

Durante a aférese, por exemplo, pode haver dificuldade em obter um número adequado de células, porque o paciente acabou de receber algum tratamento com quimioterapia que leve à leucodepleção. Estudos anteriores mostraram que entre 4 a 7% dos procedimentos de leucaférese podem ser insuficientes, levando à necessidade de um segundo procedimento(22).

Outro 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(10, 12).

Um fator relevante adicional que merece ser mencionado é que se observou, nos estudos com Axicabtagene Ciloleucel, que pacientes com doença bulky, definida como tumor 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(23). 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(24).

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(12). 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(23). Resultados semelhantes foram observados em estudos posteriores(25).

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(10).

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 anteriores 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(19, 21):

- 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 permitir 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(26).

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(19, 27).

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(28). Dentro deste contexto técnico, por exemplo, um estudo sugere que a combinação de fludarabina com ciclofosfamida seja superior à ciclofosfamida isoladamente, ou ciclofosfamida associada a etoposide(29).

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(30).

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(6).

Uma vez pronto para a utilização, uma série de cuidados devem ser tomados com o paciente. A pré medicação é recomendável e tem como propósito diminuir os riscos de reações alérgicas. Além disso, dependendo do produto a ser infundido há a possibilidade do manejo profilático de eventos adversos com a administração de dexametasona 1 hora antes da infusão do CAR-T e nos dias 1 e 2 após o tratamento, sem impacto na eficácia do produto, mas com diminuição da incidência da síndrome de liberação de citocinas de todos os graus(31). Cada fabricante pode ter seu guia de recomendações, mas os protocolos mais empregados contêm paracetamol e anti-histamínicos, (como clorfeniramina ou difenidramina). O tempo de infusão, na média, é de 30 min e sem intercorrências previsíveis.

A infusão de produtos celulares é geralmente segura e bem tolerada, embora reações adversas graves possam ocorrer. Para isso, normalmente, o paciente deve estar internado e monitorado quanto aos sinais vitais, saturação de oxigênio, e débito urinário(20), embora estudos que relatam a possibilidade de realizar a infusão de forma ambulatorial, o que acontece na prática em diversos países, incluindo os Estados Unidos(32). Reações características como náuseas, vômitos, dor abdominal, febre e tremores são as mais frequentes. Raramente, depressão respiratória, arritmias cardíacas e sintomas neurológicos são observados neste momento(33). 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. A qualidade da assistência médica após a infusão está intimamente relacionada com as chances de uma necessidade de internação hospitalar. 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. Nos centros onde tal estruturação não esteja disponível, a prática tem sido manter os pacientes internados por alguns dias após a infusão do CAR-T(20, 34). A ANVISA, por exemplo, recomenda que, em território nacional, o paciente fique internado, após o recebimento do tratamento, por pelo menos 10 dias, 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)(35). Essas toxicidades podem ser graves ou até mesmo fatais, de forma que o reconhecimento precoce é crítico para o sucesso do manejo. A SLC e a ICANS 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. Dependendo do tipo de CAR-T, a incidência e o grau de gravidade da SLC podem variar(36). Ocorre entre o 1° e o 14° dia após a infusão do CAR-T, e pode durar entre 1 e 10 dias(37). 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, na dependência específica das manifestações clínicas do paciente(38). 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(36, 39). 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 do CAR-T, variando entre os dias 1 e 34, com duração dos sintomas entre 2 e 9 dias(40). A avaliação da ICANS envolve o emprego da escala de Encefalopatia Associada a Células Imunoefetoras (ICE, do inglês Immune effector Cell Encephalopathy) com pontuação de 0 a 10. Os pacientes devem ser submetidos à avaliação neurológica basal, incluindo escala ICE, com pontuação diária da infusão até 21 dias após a administração das células CAR-T. Estudos mostraram que a utilização precoce (ou mesmo profilática de corticosteroides pode ter efeito benéfico, reduzindo a ocorrência desta complicação(31, 41). A profilaxia antiepiléptica com agentes como levetiracetam não é rotineiramente recomendada, exceto em pacientes com histórico de convulsões ou doenças do sistema nervoso central(20).

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 (10, 42). 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(20). 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(43). Alguns centros de referência em CAR-T, em crianças, têm usado de forma rotineira a reposição de imunoglobulinas(38). Não há consenso sobre o seu uso em adultos(44, 45), mas muito provavelmente haverá pedidos de 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(46).

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(24). 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(47).

COMPLICAÇÕES NO LONGO PRAZO

Da mesma forma que ocorre nas complicações de médio prazo, a hipogamaglobulinemia persiste sendo um fator relevante nesta fase. Foi relatado que em pacientes, após 90 dias da infusão do CAR-T, ocorreram infecções tardias em aproximadamente 60% dos casos. Dessas infecções, 60% são infecções bacterianas, 31% são infecções virais (principalmente vírus respiratórios) e 9% infecções fúngicas(48). Devido a esse contexto de hipogamaglobulinemia associada com infecções, a reposição de imunoglobulina humana pode ser considerada, ainda que não haja consenso. Na prática, em média, 40% dos pacientes submetidos acabam recebendo IVIG(20).

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(44). As vacinas recomendadas são semelhantes ao esquema de revacinação após o transplante alogênico de células-tronco(49). A vacinação para o coronavírus deve ser avaliada no contexto de cada produto.

Por ser muito recente, temos poucos dados com largos seguimentos. 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, 21 dos 86 pacientes apresentaram resposta completa em andamento. Seis desses pacientes (29% dos 86 casos) desenvolveram doença maligna subsequente (2 SMD, 1 melanoma, 2 cânceres de pele não melanoma e 1 mieloma múltiplo)(48). 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(50). Seguimento de 5 anos do estudo ZUMA, em pacientes com LDGCB indica que 43% dos pacientes permaneciam vivos e sem evidencia de doença, sem haver sido observado nenhum caso de neoplasia secundária(7).

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. Além disso, eventos psiquiátricos foram detectados em 9% dos pacientes submetidos a células CAR-T naquele estudo, no entanto, 50% desses pacientes tinham um distúrbio psiquiátrico pré-existente. Não está claro se tais efeitos colaterais estão diretos ou indiretamente associados às células CAR-T, uma vez que, os mecanismos fisiopatológicos para esses efeitos colaterais não são claros e nenhum paciente de controle foi incluído nessas análises(48).

Hematotoxicidade precoce, tardia e prolongada após células CAR-T ocorrem em diferentes tipos de CAR-T e são os eventos adversos mais comuns após linfo-depleção e infusão do produto, sendo a neutropenia o evento mais frequente. A citopenia precoce é frequente, acometendo 80% dos pacientes, enquanto a citopenia tardia é observada em 30-40% dos casos(51). Em outra publicação recente sobre os efeitos tardios após a terapia com células CAR-T, foi descrita uma taxa de citopenia persistente (após o dia + 90) de 16% (48). No geral, entre 8% e 18% dos receptores de células CAR-T apresentaram citopenia prolongada. A linfopenia é observada em 35% dos pacientes 1 ano após a terapia com células T CAR anti-CD19. Possivelmente a toxicidade hematológica tardia seja mais frequente em pacientes que apresentaram CRS e em pacientes com história de transplante de células-tronco(35).

Mais uma vez, o seguimento de 5 anos do estudo ZUMA mostrou que a anemia e a neutropenia graus III reportados nos primeiros 2 anos resolveram-se antes do cut-off para esta análise. E que, depois do seguimento de 2 anos, apenas 3 pacientes foram tratados com imunoglobulinas (2 por profilaxia e 1 por um decréscimo grau II da imunoglobulina ocasionada pela terapêutica)(7).

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

Resumo da patologia

Linfomas são neoplasias da linhagem hematopoiética originadas a partir da proliferação anormal de células do sistema imune, linfócitos B ou T, que acomete tecidos linfoides, principalmente linfonodos. São subdivididos em linfomas de Hodgkin, em homenagem ao patologista inglês que primeiro descreveu esta patologia, no ano de 1832 e, nos demais, conhecidos como “não-Hodgkin” (LNH). Neste documento, focaremos nossas análises neste último grupo. Existem mais de 50 subtipos de LNH. Há, como na maioria dos tumores, um aumento da incidência que acompanha o aumento da idade. Espera-se, no Brasil, para o triênio 2023-25, pouco mais de 12 mil casos por ano com ligeira predominância do sexo masculino. Este tumor ocupa a 9ª posição entre os tumores mais frequentes no país. Os principais fatores de risco são sistema imune comprometido, transplante de órgãos, doenças autoimunes, infecção pelo HIV, uso de drogas imunossupressoras, vírus Epstein-Barr, HTLV-1 ou bactéria *H. pylori*, em casos de linfomas extranodais, no estômago. Há, também, risco ocupacional, relacionado à exposição a pesticidas, benzeno, radiação ionizante ou radiação ultravioleta(52).

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. Não tem uma etiologia definida. 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)(53). Na doença localizada, pode ser adicionada, ao tratamento sistêmico, radioterapia(54).

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(55). 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(56, 57). Pacientes que não tem condições de receber quimioterapia em altas doses apresentam SG mediana inferior a 5 meses, estando apenas pouco mais de 20% deles vivos ao final de 1 ano de seguimento(58). Para um pequeno e seletivo 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(59, 60).

Evidência a respeito da terapia CAR-T

Estudo JULIET:

Neste estudo pivotal de fase II, com pacientes adultos com DLGCB 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(10).

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 conclusões anteriores dos pesquisadores de que o uso do Tisagenlecleucel leva a respostas duradouras com efeitos adversos manejáveis duráveis em pacientes com LDGCB difuso ou refratário(61).

Estudo BELINDA:

Neste estudo de fase III, pacientes com linfoma agressivo progressivos ou refratários à primeira linha de tratamento (ou seja, em segunda linha – não é o grupo de pacientes que foi incluído no estudo JULIET) foram randomizados para receber Tisagenlecleucel ou quimioterapia de resgate seguida de TAMO (para entrar no estudo, os pacientes tinham que ser elegíveis para o transplante). Um total de 322 pacientes foram incluídos. Na linha de base, observou-se que no grupo experimental, havia um maior número de pacientes com linfomas de alto grau (24,1 vs. 16,9%), como também havia um maior número de pacientes com IPI ≥ 2 (indicando pior prognóstico). Esta diferença deu-se, conforme os pesquisadores descrevem no texto do artigo, a um erro do sistema de randomização. Quando notado, o erro foi corrigido. Houve, também, um substancial número de pacientes do braço da terapia standard que acabaram recebendo Tisagenlecleucel, devido a “cross-over” (81 pacientes de um total de 158 do braço controle). A sobrevida livre de eventos foi de 3 meses em ambos os grupos e a taxa de resposta, muito semelhante (46,3 vs. 42,5%). Não houve, portanto, demonstração de superioridade do Tisagenlecleucel no contexto clínico descrito (2ª linha de tratamento). Mais estudos são necessários uma vez que, além dos problemas descritos, houve diferenças importantes no número de ciclos de quimioterapia entre os grupos, diferenças na prescrição de quimioterapia em centros nos Estados Unidos quando comparados aos outros – mais pacientes de fora dos EUA receberam terapia ponte ou 2 ciclos de QT (59 vs. 21%): menos doença progressiva antes da infusão do Tisagenlecleucel foi observada fora dos EUA e um tempo maior para infusão confundiu os investigadores na definição de sobrevida livre de progressão (SLP), uma vez que alguns eventos foram observados antes da semana 12, ponto definido para a avaliação inicial. E alguns pacientes acabaram por apresentar resposta posteriormente a este período, mesmo na ausência de outras terapias oncológicas. Isso pode ser o resultado de dificuldades logísticas, agravadas pelo aparecimento da pandemia de COVID-19, que levou a uma interrupção da entrada de pacientes no estudo(62).

É importante frisar que esta indicação não foi aprovada no Brasil, considerados 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(12).

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% (SLP 5ª: 51%). Respostas mantidas após 60 meses foram relacionadas a uma expansão precoce do CAR-T(7).

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(12). 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(63).

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 computo 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(64).

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)(8).

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 sobrevida global (SG) em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevida média é de cerca de 8-10 anos(65, 66). 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(53). 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. Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. A presença de linfadenopatia (linfonodomegalia) é variável, e os pacientes podem apresentar remissões espontâneas e prolongadas [4]. 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(67).

Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa. 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 para evolução desfavorável, auxiliando a decisão terapêutica. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticosteroide. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira linha. 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(68, 69).

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(70). 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(71, 72).

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 infecções (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)(73).

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 (74).

Linfoma de Células do Manto (LCM)

O linfoma do manto é um tipo de câncer que afeta os linfócitos, 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, como tomografia computadorizada e ressonância magnética. Os sintomas podem incluir aumento dos linfonodos, além de febre, sudorese noturna, perda de peso inexplicada e fadiga conjunto de sintomas conhecido como “sintomas B”. O tratamento do linfoma do manto 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. Fatores prognósticos incluem idade do paciente, estágio do linfoma, presença de sintomas B, nível de lactato desidrogenase (LDH) e mutações genéticas específicas, como a deleção do braço curto do cromossomo 17 (del17p) e a mutação do gene TP53. O prognóstico pode variar amplamente entre os pacientes, com alguns respondendo bem ao tratamento e outros apresentando recidiva da doença, no entanto é importante ressaltar que o LCM é considerado uma doença incurável. 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(75).

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(76).

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(77-80). 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(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). A doença 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). Na maioria dos casos a LLA não é considerada uma doença familiar.

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 (segundo a definição de alguns grupos, que ocorre até 30 meses do diagnóstico) 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 inelegíveis por questões médicas

Diagnóstico

Não há uma sintomatologia específica, mas os achados clínicos mais frequentes são hepatoesplenomegalia, palidez, febre e hematomas. A citogenética, a imunofenotipagem e as análises genéticas não são necessárias para o diagnóstico da leucemia, mas são essenciais para a diferenciação entre os subtipos de leucemias e a classificação de risco (favorável, intermediário e adverso)(82). Ao diagnóstico, a citogenética é o fator prognóstico mais importante para a seleção de pacientes candidatos ao tratamento somente com a quimioterapia e para decidir se o transplante alogênico é necessário como terapia de consolidação(86). No hemograma podem ser encontradas anemia, neutropenia ou até mesmo trombocitopenia devido o envolvimento da medula óssea.

Tratamentos disponíveis e resultados

Os tratamentos são longos, podendo durar até 3 anos. Eles 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(87). 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.

À 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(88). Nos adultos, os resultados são piores. Ainda que se considere o emprego da quimioterapia, das terapias alvo e dos anticorpos monoclonais, uma expressiva parcela de pacientes adultos e pediátricos ainda tem uma necessidade médica não atendida. As remissões completas são atingidas quando não há mais células leucêmicas no sangue e na medula óssea, e quando a hematopoiese normal é restaurada(84).

O transplante alogênico pode fazer parte da estratégia terapêutica das LLAs como uma terapia de consolidação na primeira remissão completa, em casos selecionados(89). 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(90). 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(91), 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(92). 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(93). Tais resultados, neste contexto clínico, não possuem precedentes.

As terapias com CAR T têm se mostrado potencialmente curativas. O mais longo sobrevivente até o momento está há 11 anos sem tratamento, mas há dezenas de pacientes em remissão completa há 5 anos(94). Aproximadamente 50% dos pacientes recaem com doença CD19+ (indicando perda da persistência do CAR T ou da atividade) ou CD19- (indicando escape antigênico).

Evidencia 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(92).

Já o Brexucabtageno autoleucel (ou Brexu-cel) teve a sua aprovação baseada no estudo ZUMA-2(76). 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 primeira 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.

Mieloma múltiplo

Resumo da patologia

Plasmócitos normais se originam na medula óssea e constituem parte importante do sistema imunológico, atuando na produção de anticorpos(95). O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação descontrolada destas células, 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(96). 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(97)

O MM é tipicamente caracterizado pela proliferação neoplásica de células plasmáticas que produzem uma imunoglobulina monoclonal. As células plasmáticas proliferam-se na medula óssea e podem resultar em destruição esquelética extensa, com lesões osteolíticas, osteopenia e/ou fraturas patológicas. O diagnóstico de MM é frequentemente suscitado devido a uma (ou mais) das seguintes apresentações clínicas:

- Dor óssea com lesões líticas descobertas ao raio-X simples de rotina ou em outras técnicas de imagem, como tomografia ou ressonância.
- Aumento da concentração total de proteína sérica e/ou presença de uma proteína monoclonal na urina ou no soro.
- Sinais ou sintomas sistêmicos sugestivos de malignidade, como anemia inexplicada por outras causas mais simples de serem explicadas
- Hipercalemia, que é sintomática ou descoberta incidentalmente, em exames de rotina
- Insuficiência renal, com elevação do nível de creatinina sérica

Diagnóstico: A vasta maioria dos pacientes com MM produzirão uma proteína monoclonal, secretadas pelos plasmócitos enfermos, que pode ser detectada em uma análise laboratorial pouco complexa(98)

Avaliação da medula óssea (MO): um aspirado da medula e biópsia de MO são etapas-chave na avaliação de paciente para o qual se suspeita de tal diagnóstico. A clonalidade deve ser estabelecida mostrando-se uma restrição da cadeia leve kappa/lambda, seja na citometria de fluxo, imuno-histoquímica ou na imunofluorescência. A porcentagem de células plasmáticas clonais identificadas afeta a probabilidade de diagnóstico, sendo um resultado superior a 60% um indicativo patognomônico da patologia(99, 100).

Imagem: a avaliação imageológica é etapa também fundamental do diagnóstico do MM

Outras gamopatias monoclonais: quase todos os portadores de MM evoluem a partir de um estágio pré-maligno assintomático, denominado “gamopatia monoclonal de significado indeterminado” (GMSI).

Aproximadamente 25% destes indivíduos vão desenvolver MM, amiloidose, macrogamaglobulinemia ou outras doenças linfoproliferativas. A taxa de progressão da GMSI para MM é de, aproximadamente, 1% ao ano(101). Como a GMSI é assintomática, acredita-se que a maioria dos pacientes com MM já eram portadores daquela disfunção há mais de 10 anos(102).

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)(103).

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 duas alternativas abaixo(102):

- Recentemente diagnosticados, elegíveis para TMO
- Recentemente diagnosticados, não elegíveis para TMO

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, serem 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(102).

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 seleção de clones resistentes 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, por exemplo(102).

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(104), com sucessivos aumentos nos resultados de sobrevida global destes pacientes(105). Nos pacientes para os quais o TMO não é uma opção devido às 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(106). 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(107). O tratamento combinado apresenta melhores resultados no combate os plasmócitos anômalos(102).

Evidencia a respeito da terapia CAR-T

A maioria dos pacientes apresentam, conforme relatado acima, recidiva após o tratamento inicial, e os resultados são progressivamente mais modestos, como era de se esperar, conforme se avança nas linhas posteriores de tratamento(108, 109). 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(110), 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 cilta-cel, 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, era de 4,6 meses(110). A sobrevida estimada em 3 anos com CAR-T foi de 63%(111, 112), enquanto os pacientes do estudo de mundo real citado anteriormente viveram, em média, 12,4 meses(110).
- 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(113).
- O estudo fase III (CARTITUDE 4) randomizou 419 pacientes que haviam sido tratados com 1 a 3 linhas de tratamentos anteriores para receberem cilta-cel 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; $p < 0,05$)(114).

ANTECIPANDO ALGUNS CENÁRIOS FUTUROS

Em um recente posicionamento público, algumas empresas do setor de saúde suplementar trouxeram à ANS questionamentos técnicos sobre certas definições conceituais e, consequentemente, sobre as regulações que envolvem o CAR-T no Brasil. Muito embora tenham sido pertinentes, é evidente que tais discussões também foram permeadas pelas incertezas quando à obrigação dos planos de saúde a prover acesso a esta nova modalidade de tratamento. A Diretoria Colegiada da ANS aprovou o entendimento para excluir os medicamentos de terapia avançada das regras dos §§ 10 e 13 do art. 10, da Lei 9.656/1998, impondo a eles a necessidade do trâmite ordinário para atualização do Rol de procedimentos e eventos em saúde. Em seguida, decisão proferida em 25 de março de 2024 pelo Juiz Paulo Cesar Duran deferiu tutela de urgência imposta pelo Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos, determinando a suspensão dos efeitos da supracitada deliberação.

E é possível que outras decisões já tenham sido tomadas, anulando ou reforçando o entendimento atual, por conta da publicação deste artigo.

Mas o fato é que as terapias com CAR-T representam uma mudança de paradigma no tratamento de algumas neoplasias hematológicas agressivas. Os dados científicos são recentes, muitas perguntas seguem sem respostas e outras novas vão surgindo a cada nova publicação. Uma parcela considerável das crianças com leucemia linfoblástica aguda, refratária à quimioterapia convencional, que recebeu uma das primeiras infusões de CAR-T, segue até hoje em remissão da doença, enquanto 43% dos pacientes com LGCB também estão, aparentemente, curados(7).

Estamos aprendendo muito com os dados dos pacientes que recidivaram. Ao que tudo indica, parece que a persistência da aplasia de células B após a infusão confere um prognóstico mais favorável, sem necessidade de tratamentos adicionais. Por outro lado, o subgrupo de pacientes com LLA-B que não permanecem com citopenia de linfócitos B têm maior risco, sendo que provavelmente eles serão candidatos para receber novas infusões de CAR-T, ou passar por um transplante de consolidação. Por hora, estas estratégias são apenas especulações. Mais informação advinda de sólida evidência científica é necessária para que os próximos passos sejam dados com firmeza, segurança e equilíbrio. Entendendo o potencial, mas também o limite desta nova estratégia de tratamento.

Se as reinfusões de CAR-T e o TMO sequencialmente são uma perspectiva futura, pelo menos em pacientes com LLA-B, o próprio horizonte científico tem mostrado que provavelmente sim. Neste sentido, caso este sequenciamento se confirme, estamos falando no surgimento de uma população de pacientes longos sobreviventes (curados?), altamente monitorados, por anos a fio. Esta é outra realidade muito próxima e não podemos ignorar essa possibilidade. Além disso, se os dados têm mostrado que os mais beneficiados com a terapia são aqueles que ficam linfocitopenicos por mais tempo, ter pacientes com longos períodos de tratamento profilático com imunoglobulinas aplicadas mensalmente, não é algo tão improvável.

Por fim, esperam-se outras repercussões clínicas no longo prazo, que ainda não foram identificadas ou bem avaliadas, pelo fato de CAR-T ser uma terapia inovadora e com pouco tempo de mercado. Como os pacientes que recebem o CAR-T são politratados, muito provavelmente haverá casos de neoplasias secundárias aos tratamentos prévios, o que é um efeito colateral já conhecido da Oncohematologia tradicional. Há também efeitos tardios sobre o físico e sobre o status emocional destes pacientes, algo que ainda não foi bem mensurado(115, 116).

Uma coisa é certa: a medicina está evoluindo! O exemplo real do uso do CAR-T nos casos das crianças com leucemia linfoblástica aguda refratária, resultando em longos sobreviventes, é algo que seria inimaginável 10 anos atrás. Cabe aos médicos terem prudência, selecionar bem e seguir com rigor a ciência vigente e cabe aos gestores (públicos ou privados), em parceria com estes mesmos médicos, encontrar uma forma de viabilizar o acesso à evolução da medicina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lukiw WJ. Commentary: A tribute to Dr. Paul Berg (1926–2023) American biochemist, Nobel Laureate and discoverer of recombinant DNA technology, vaccine and genetic engineering. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1210530.
2. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1972;69(10):2904-9.
3. Tamura R, Toda M. Historic overview of genetic engineering technologies for human gene therapy. *Neurologia medico-chirurgica*. 2020;60(10):483-91.
4. 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.
5. Adkins S. CAR T-cell therapy: Adverse events and management. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2019;10(Suppl 3):21.
6. 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.
7. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood*. 2023.
8. Westin JR, Oluwole 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.
9. 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.
10. 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.
11. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020;396(10254):839-52.
12. 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.

13. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, Abramson JS, Schuster SJ, Locke FL, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *American journal of hematology*. 2021;96(10):1295-312.
14. Chen AJ, Zhang J, Agarwal A, Lakdawalla DN. Value of Reducing Wait Times for Chimeric Antigen Receptor T-Cell Treatment: Evidence From Randomized Controlled Trial Data on Tisagenlecleucel for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Value in Health*. 2022;25(8):1344-51.
15. Tully S, Feng Z, Grindrod K, McFarlane T, Chan KK, Wong WW. Impact of increasing wait times on overall mortality of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma: a discrete event simulation model. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2019;3:1-9.
16. Alqazaqi R, Schinke C, Thanendrarajan S, Zangari M, Shaughnessy J, Zhan F, et al. Geographic and racial disparities in access to chimeric antigen receptor–T cells and bispecific antibodies trials for multiple myeloma. *JAMA Network Open*. 2022;5(8):e2228877-e.
17. 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.
18. Gomes IM, Lacerda MR, Rodrigues JAP, Zatoni DCP, Freitas CASL. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: reflexões ancoradas em legislações de saúde nacional. *Revista Baiana de Enfermagem*. 2017;31(2).
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert M-L, et al. Current challenges in providing good leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020;9(5):1225.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(17):1799-800.
28. 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.
29. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood*. 2019;133(15):1652-63.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123-e7.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Laetsch TW, Harris AC. Immunoglobulin replacement and quality of life after CAR T-cell therapy—Authors' reply. *The Lancet Oncology.* 2020;21(1):e7.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(11).

52. Inca. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil 2023 [updated 2023-02-01. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
53. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016;43(4):661-75.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(7):640-54.

65. 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.
66. Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Current opinion in oncology*. 2007;19(5):433-7.
67. 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.
68. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. 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.
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. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111(5):2563-72.
87. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;60(1):4-12.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.

92. 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.
93. 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.
94. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1664-9.
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. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
97. 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.
98. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(1):21-33.
99. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Redefining myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2012;9(9):494-6.
100. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
101. Faria RMD, Silva ROP. Gamopatias monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2007;29:17-22.
102. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(5):548-67.
103. Hungria V, Maiolino A. Mieloma múltiplo: progressos e desafios. *SciELO Brasil*; 2007. p. 1-2.
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, Iyamu K, Oort T. Adult Survivorship: Considerations Following CAR T-Cell Therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2019;23(2):42-8.
116. Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, et al. Patient-Reported Neuropsychiatric Outcomes of Long-Term Survivors after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):34-43.

[1]. Colaboraram na versão inicial deste documento, presentemente atualizado

Dr. Celso Gondo

[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). Neste texto, os autores manifestam a sua opinião a respeito da quantidade necessária de profissionais.

MARCOS SANTOS

Médico Radio-Oncologista – GRUPO CONFIAR, Goiânia/GO

Especialista em Farmacoeconomia pela Université Paris-Descartes, Paris, França

Doutor em Bioética – Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília

Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM



Artigo

Terapias Avançadas

Por Marcos Santos

Introdução

O cenário da saúde global está passando por uma transformação significativa com o surgimento das terapias avançadas (TAs), que representam a vanguarda da medicina e da biotecnologia. Para os gestores do sistema de saúde privado brasileiro, essa transformação não é apenas uma oportunidade de avanço médico, mas também um desafio em termos de integração tecnológica, adaptação regulatória e modelagem de negócios, objetivando, como sempre, a sustentabilidade do sistema de saúde associada ao melhor resultado possível para o paciente. Este texto tem como objetivo fornecer uma compreensão abrangente sobre o que são terapias avançadas, abordando suas diversas formas, aplicações e o impacto potencial no sistema de saúde privado do Brasil.

As TAs oferecem tratamentos pioneiros para uma ampla gama de doenças graves e muitas vezes fatais, incluindo tipos raros de câncer, doenças genéticas e condições degenerativas que até então possuíam poucas opções de tratamento eficazes. O valor dessas terapias reside na sua capacidade de ir além do tratamento dos sintomas, buscando curar a origem das doenças em nível celular ou genético.

Para os gestores de saúde, o entendimento e a implementação dessas terapias requerem não só uma compreensão científica e médica, mas também a habilidade de navegar por um ambiente regulatório complexo e dinâmico. Além disso, é essencial avaliar o impacto econômico, incluindo o alto custo inicial de desenvolvimento e implementação, bem como o potencial retorno sobre o investimento através da melhoria dos resultados de saúde a longo prazo.

Neste contexto, a educação contínua sobre as novas tecnologias e as práticas emergentes é vital. Gestores bem-informados podem liderar a transformação em suas instituições, adotando inovações que não apenas proporcionam tratamentos mais eficazes, mas também promovem uma maior sustentabilidade financeira e competitividade no mercado.

Definições

O termo “terapia avançada” (TA) geralmente refere-se a produtos biológicos complexos baseados em engenharia de gene, célula ou tecido e, por isso diferem-se de outras categorias de drogas que incluem moléculas pequenas ou produtos biológicos. Ao contrário destes dois últimos, as TAs são produtos “vivos”, que interagem com o alvo no organismo do doente, modulando seus efeitos em resposta ao ambiente(1). Não são quimicamente definidas, envolvem processos de produção complexos, sofrem com a falta de parâmetros de qualidade e eficácia considerados padrão ouro e, finalmente passam por ensaios pré-clínicos e clínicos extremamente complexos(1), quando comparados aos produtos com os quais estávamos acostumados a lidar.

Para fins de classificação, as TAs se dividem em três categorias principais: terapia genética, terapia celular e engenharia tecidual. Neste texto, vamos a uma breve descrição das duas primeiras, deixando a engenharia tecidual, devido a suas características inerentes, para um outro texto.

Terapia Gênica:

A terapia genética envolve a modificação do material genético dentro das células do paciente para tratar ou prevenir doenças. Este pode ser realizado substituindo, inativando ou introduzindo genes no corpo para ajudar a tratar condições médicas, compensando, desta maneira, os efeitos dos defeitos genéticos herdados, causadores da patologia a ser tratada(2). Exemplos notáveis incluem tratamentos para distrofias musculares, certos tipos de câncer e doenças raras hereditárias.

A primeira demonstração de transferência genética em humanos (embora não terapêutica) foi feita em 1990, em pacientes com melanoma avançado, muito antes dos excelentes resultados obtidos atualmente com a imunoterapia(3). Foi usada uma transdução gênica mediada por retrovírus para introduzir o gene que codifica a resistência à neomicina em linfócitos humanos, utilizando, assim, o novo gene como marcador para as células infundidas. Cinco pacientes receberam o tratamento e não apresentaram nenhum efeito colateral. Células de 4 dos pacientes cresceram normalmente em um meio com um análogo da neomicina, normalmente tóxico para células eucarióticas não mutadas. Ficava, assim, evidente o sucesso da estratégia adotada(4).

Existem algumas possíveis variações técnicas. Células podem ser extraídas e modificadas em laboratório sendo, posteriormente, reinfundidas no paciente(5). A modalidade mais comum de alteração genética é a viral, com alguns tipos específicos de vírus, cujo detalhamento transcende o objetivo deste artigo, tendo sido testados(6). Há um grande interesse, também, em vetores não virais, principalmente devido à reduzida imunogenicidade e facilidade de produção em larga escala, que pode implicar em redução dos custos de produção, embora a grande maioria ainda permaneça investigacional(7).

Em 1999, a investigação da geneterapia sofreu um grande revés com a morte de um paciente como consequência de uma resposta hiper inflamatória(8). Embora essa não fosse a primeira morte de um voluntário inscrito em um ensaio clínico de terapia gênica, a publicidade em torno do caso, juntamente com preocupações sobre as práticas daqueles que conduziram e supervisionaram o ensaio, foram em grande parte responsáveis por paralisar o campo por vários anos, bem como pela implementação de um nível muito maior de supervisão e regulamentação(9).

As primeiras terapias genicas foram aprovadas entre os anos de 2003 e 2005 na China, fundamentalmente compostas por terapias antitumorais, mas pouca informação a respeito destas ficou conhecida fora daquele país. A primeira terapia aprovada no ocidente foi para o tratamento de uma deficiência de lipoproteína, no ano de 2012(10). Em seguida, outras terapias, para outras doenças mais prevalentes, chegaram ao mercado(11) trazendo consigo dilemas éticos por serem estudados. A natureza inovadora dessas terapias significa que há, invariavelmente, uma razoável incerteza a respeito dos efeitos a longo prazo. Pode haver dúvidas ou questionamentos na determinação do que constitui uma “condição tratável”, o equilíbrio entre risco e benefício nem sempre é claro e permanecem dúvidas bastante relevantes sobre o real risco de que haja efeitos não previstos, fora do alvo na edição do genoma(12).

A Atrofia Muscular Espinhal (AME)

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética neuromuscular autossômica, recessiva, caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores na medula espinhal, levando à atrofia muscular severa e progressiva. O termo AME é aplicado a um grupo diversificado de enfermidades genéticas que afetam o neurônio motor da coluna vertebral. A forma mais frequente é resultado de mutações bialélicas do gene SMN1, no cromossomo 5q13 (AME 5q). A maioria destas mutações é homozigota.

A AME afeta indivíduos de diferentes idades, com sintomas que variam amplamente dependendo do tipo. É causada por mutações no gene “Survival Motor Neuron 1” (SMN1), que é essencial para a sobrevivência e funcionalidade dos neurônios motores. A perda de função desse gene leva à degeneração desses neurônios, resultando em fraqueza muscular progressiva e atrofia. O gene SMN1 produz a proteína SMN, crucial para a manutenção dos neurônios motores. Uma peculiaridade da genética da AME é a presença de um gene homólogo, SMN2, que também pode produzir a proteína SMN, mas em menor quantidade e de forma menos estável devido a uma variação em um único nucleotídeo que afeta o splicing do RNA. O número de cópias do gene SMN2 influencia a severidade da AME, com mais cópias correlacionando-se a formas mais leves da doença. Aqueles indivíduos com menos de 4 cópias de SMN2, com deleção ou mutação bialélica em SMN1, têm alta probabilidade de desenvolver fenótipo grave.

A AME é classificada em quatro tipos principais, baseados na idade de início dos sintomas e na gravidade da doença (para um maior detalhamento, este Jornal publicará um texto mais detalhado, exclusivo sobre esta patologia, descrevendo todos os tratamentos atualmente disponíveis):

AME Tipo 0 (forma pré-natal)

A AME tipo 0 tem início pré-natal. Foi, anteriormente, classificada como tipo 1A. As mães destas crianças podem observar uma diminuição ou perda do movimento fetal no final da gravidez. Indivíduos com AME tipo 0 apresentam apenas uma cópia do gene SMN2 e não alcançam nenhum marco no desenvolvimento motor (13, 14).

AME Tipo I (Doença de Werdnig-Hoffmann):

É a forma mais grave e comum, com início antes dos seis meses de idade. Os bebês apresentam hipotonia severa (fraqueza muscular) e dificuldades de movimento, especialmente em levantar a cabeça e sentar sem apoio. A expectativa de vida é limitada devido a complicações respiratórias(15).

AME Tipo II (Doença de Dubowitz):

Inicia-se entre 6 e 18 meses de idade. As crianças podem sentar-se independentemente, mas geralmente não conseguem ficar de pé ou andar sem ajuda. A expectativa de vida pode ser reduzida, mas muitos indivíduos vivem na adolescência ou na idade adulta com cuidados adequados(16).

AME Tipo III (Doença de Kugelberg-Welander):

Começa na infância tardia ou adolescência, permitindo maior mobilidade e expectativa de vida normal. Os sintomas incluem dificuldade para subir escadas e levantar de uma posição sentada(16).

AME Tipo IV:

Trata-se da forma mais branda da doença. A forma adulta caracteriza-se por uma progressão lenta da fraqueza muscular, geralmente começando na segunda ou terceira década de vida. Todos os marcos motores são alcançados, a deambulação geralmente é mantida ao longo da vida e a expectativa de vida é comparável à população não enferma. Pessoas com AME tipo IV não apresentam dificuldade de respiração ou deglutição(17, 18).

Onasemnogene Apeparvovec no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME)

O medicamento onasemnogene apearvovec (Zolgensma) representa um marco revolucionário no tratamento da atrofia muscular espinhal (AME). Aprovado pela FDA em 2019, Zolgensma é um tratamento de terapia gênica que oferece uma cópia funcional do gene SMN1, necessário para a sobrevivência dos neurônios motores, que são cruciais para as funções musculares(19).

Um dos principais desafios do tratamento com Zolgensma é a sua administração em uma janela crítica de tempo. Estudos indicam que a eficácia do tratamento aumenta significativamente quando administrado em crianças com menos de três meses de idade, destacando a importância de diagnósticos precoces e intervenções rápidas(19). Além disso, o custo do medicamento, considerado um dos mais caros do mundo, levanta questões sobre acessibilidade e justiça no acesso a tratamentos salvadores de vida(20).

O impacto de Zolgensma na prática clínica e nas políticas de saúde, no entanto, é profundo, desafiando os modelos tradicionais de avaliação de tecnologia em saúde (HTA) e negociando acordos de compartilhamento de riscos entre fabricantes de medicamentos e sistemas de saúde pública para tornar esses tratamentos inovadores acessíveis a quem precisa deles(20).

Embora existam preocupações e desafios, a eficácia de Zolgensma em melhorar significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência em pacientes com SMA não pode ser subestimada, haja visto a descrição de alguns casos de falência hepática(21). O desenvolvimento contínuo de diretrizes de tratamento e estratégias de gestão ajudará a otimizar os benefícios enquanto minimiza os riscos associados a esta e futuras terapias genéticas. O referido medicamento foi incorporado ao Sistema Único de Saúde brasileiro em dez/2022 por portaria do Min. da Saúde, para o tratamento da AME tipo I de até 6 meses de idade(22).

Importante mencionar que os membros da CONITEC, na sua 115ª Reunião Ordinária, no dia 01 de dezembro de 2022, concordaram adequada a análise de custo-efetividade apresentada pela empresa, onde a terapia gênica resulta em menor custo por QALY ganho em relação aos seus comparadores, terapia de suporte, nusinersena e risdiplam, ao longo do tempo. Nesta estratégia, foram equalizadas as sobrevidas das coortes entre as três tecnologias ativas, o que resultou em economia para o SUS, no uso de onasemnogeno abeparvoveque em 8 anos. Para os membros do Plenário, os itens sugeridos pelo Ministério da Saúde e incorporados à atualização da proposta do Acordo de Compartilhamento de Risco, apresentado pela empresa, também foram satisfatoriamente atendidos (https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf).

Terapia celular

A terapia celular é uma forma de tratamento que emprega células para restaurar ou alterar funções biológicas de tecidos ou órgãos, representando um dos pilares das terapias avançadas na medicina moderna. Esta técnica inovadora tem o potencial de tratar uma ampla gama de condições, desde doenças genéticas até lesões traumáticas e degenerativas, através da substituição ou reparo de células doentes ou danificadas(23).

Princípios Básicos da Terapia Celular

A terapia celular baseia-se na habilidade das células de executar funções específicas no corpo. Por exemplo, células específicas podem ser programadas para se tornarem células produtoras de insulina em pacientes diabéticos(24), ou células cardíacas que possam integrar-se ao tecido cardíaco existente e ajudar na recuperação de funções após um infarto(25). O tratamento pode utilizar células derivadas do próprio paciente (autólogas) ou de doadores (alógenas), dependendo da doença e do tratamento específico.

Fontes de Células Utilizadas

As células empregadas na terapia celular podem vir de diversas fontes(23):

- **Células-tronco embrionárias:** São pluripotentes, o que significa que têm a capacidade de se transformar em qualquer tipo de célula do corpo. No entanto, seu uso é controverso e sujeito a rigorosas regulamentações éticas e legais.
- **Células-tronco adultas:** Encontradas em tecidos adultos, como a medula óssea e o tecido adiposo, essas células são multipotentes e podem se diferenciar em um número limitado de tipos de células.

Células induzidas pluripotentes (iPSCs): Estas são células somáticas reprogramadas para exibir propriedades de células-tronco pluripotentes, oferecendo uma alternativa ética às células-tronco embrionárias.

Aplicações Clínicas da Terapia Celular

A terapia celular já está sendo aplicada em diversos contextos clínicos, com algumas das aplicações mais promissoras sendo:

- Regeneração de tecidos: Tratamento de queimaduras, cicatrizes, ou doenças degenerativas como a osteoartrite, utilizando células que podem formar ou reparar tecidos danificados(26).
- Tratamento de câncer: Células modificadas, como as utilizadas na terapia CAR-T, são programadas para reconhecer e destruir células cancerígenas(27)[1].
- Doenças autoimunes e inflamatórias: Células específicas podem ser usadas para modular o sistema imunológico e tratar condições como a esclerose múltipla e a doença de Crohn(28).

Aplicabilidade no Sistema de Saúde Privado Brasileiro

A integração de terapias avançadas no sistema de saúde privado brasileiro representa uma oportunidade significativa de melhorar os cuidados com a saúde e oferecer tratamentos inovadores aos pacientes. Contudo, essa integração vem acompanhada de uma série de desafios logísticos, operacionais e estratégicos que precisam ser meticulosamente gerenciados.

Etapas importantes da Logística:

A adoção de terapias avançadas implica em etapas logísticas e operacionais importantes(29):

- Cadeia de Frio: Muitas terapias celulares e genéticas requerem armazenamento e transporte em temperaturas extremamente baixas. Estabelecer e manter uma cadeia de frio eficaz é essencial para garantir a viabilidade e eficácia das terapias(30).
- Infraestrutura de Fabricação: A produção de terapias avançadas é complexa e requer instalações especializadas. Os hospitais e clínicas precisarão considerar se estabelecem suas próprias capacidades de fabricação ou se formam parcerias com terceiros.
- Capacitação de Pessoal: Os profissionais de saúde precisam de treinamento especializado para administrar essas terapias com segurança. Isso inclui não apenas o manuseio dos produtos, mas também o monitoramento de efeitos adversos e o manejo de respostas imunológicas.
- Regulamentação e Compliance: As instituições devem estar em conformidade com as regulamentações locais e internacionais, o que pode exigir processos extensos de licenciamento e auditoria.

Regulamentação e Ética nas Terapias Avançadas

A implementação de terapias avançadas no Brasil e em qualquer parte do mundo envolve uma complexa teia de questões regulatórias e éticas. Estas terapias, embora promissoras, trazem consigo desafios únicos que necessitam de uma abordagem cuidadosa para garantir que sejam seguras, eficazes e acessíveis.

Panorama Regulatório Brasileiro

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável por regulamentar as terapias avançadas. Em linha com padrões internacionais, a ANVISA desenvolveu regulamentações específicas, assim como para outras classes de medicamentos, para garantir que essas terapias sejam aplicadas de forma segura e controlada:

- RDC 338/2020: Esta Resolução da Diretoria Colegiada estabelece um marco regulatório para produtos de terapias avançadas. Ela abrange aspectos como o desenvolvimento clínico, fabricação, importação, e comercialização desses produtos no Brasil.
- Boas Práticas de Fabricação: A ANVISA também exige que todas as instalações que produzem terapias avançadas adotem normas estritas de qualidade e segurança, similares às utilizadas na produção de medicamentos convencionais.
-

Desafios Éticos e Regulatórios

O financiamento de terapias avançadas não é apenas uma questão de encontrar os meios econômicos para suportar tratamentos caros; também envolve navegar em um complexo labirinto de considerações éticas e regulatórias. Essas questões são fundamentais para garantir que o acesso a tratamentos inovadores seja feito de maneira justa e responsável(31).

Justiça e Acesso Equitativo

As terapias avançadas muitas vezes apresentam custos proibitivos, o que pode limitar o acesso a um pequeno segmento da população que pode pagar ou que está coberto por seguros que incluem esses tratamentos. Isso levanta preocupações significativas sobre a equidade, uma vez que todos deveriam ter a oportunidade de acessar tratamentos que podem ser de grande benefício.

Conformidade com a Regulamentação

As terapias avançadas são altamente regulamentadas para garantir segurança e eficácia. As incertezas sobre como as terapias são avaliadas e aprovadas pode atrasar o acesso a tratamentos necessários. Sugere-se, assim, diálogo contínuo entre desenvolvedores de terapias, reguladores e partes interessadas para atualizar e adaptar regulamentações à medida que novas tecnologias emergem. Os desafios de acesso e de financiamento de terapias avançadas requerem uma nova abordagem e de colaboração contínua. Ao enfrentar esses desafios de frente, os gestores de saúde podem ajudar a garantir que o desenvolvimento e implementação dessas terapias sejam realizados de maneira justa e responsável, maximizando os benefícios para os pacientes enquanto mantêm a integridade do sistema de saúde.

Comparação com Padrões Internacionais

O Brasil, seguindo tendências globais, procura alinhar suas normativas com padrões internacionais estabelecidos por órgãos como a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a European Medicines Agency (EMA). Estas agências têm vasta experiência em lidar com terapias avançadas, e suas diretrizes servem como referência para moldar as políticas locais(1):

- FDA: Nos EUA, a FDA tem um quadro regulatório específico para terapias genéticas e celulares, incluindo diretrizes detalhadas sobre ensaios clínicos e aprovações de mercado.

EMA: Na Europa, a EMA classifica as terapias avançadas como ‘Medicamentos de Terapia Inovadora’ e oferece incentivos como avaliação de protocolo e consultoria científica durante o desenvolvimento do produto.

O que as agências regulatórias estão fazendo para avaliar de maneira específica as terapias gênicas. Estão fazendo as necessárias adaptações?

- NICE: não dá tratamento especial para a terapia genica em geral. Algumas terapias, para doenças genicas, enquadram-se no programa especial, com limiar mais alto (mais de 30 QALY aumenta o limiar para 300.000 libras/QALY)(32, 33).
- SMC (consorcio médico da Escócia): o QALY não é a única medida levada em consideração. Quando há evidencia robusta de benefício, melhora significativa da qualidade de vida, evidencia de que um subgrupo específico pode obter um benefício extra, na ausência de outras opções ou na possibilidade de que se faça uma ponte para outra terapêutica com benefício comprovado, este limiar pode ser reconsiderado(34).

Estratégias alternativas de financiamento:

As terapias avançadas, incluindo terapia genética, celular e de engenharia tecidual, representam um dos mais significativos avanços na medicina contemporânea, oferecendo potenciais curas e tratamentos eficazes para uma gama de doenças graves e até então intratáveis. No entanto, o alto custo dessas terapias representa um desafio significativo, especialmente no sistema de saúde privado brasileiro, onde os modelos de financiamento tradicionais podem não conseguir cobrir completamente os tratamentos inovadores. Neste contexto, surge a necessidade de explorar estratégias alternativas de financiamento que possam facilitar o acesso a essas terapias sem precedentes, garantindo ao mesmo tempo a sustentabilidade financeira das instituições de saúde e a equidade no acesso aos tratamentos para todos os pacientes. Este texto busca explorar e discutir diversas destas alternativas, oferecendo uma visão detalhada de suas vantagens, desafios e a possível aplicabilidade no mercado de saúde privado brasileiro.

Partimos, então, da investigação de Hanna et cols., uma revisão sistemática a respeito dos dados publicados na literatura exatamente sobre financiamento de terapias inovadoras de alto custo. Quarenta e oito artigos sugerindo novos modelos de financiamento para terapias inovadoras de alto custo foram identificados. Os modelos foram classificados em 3 grupos: acordo financeiro, acordo baseado em resultados de saúde e “health-coin”, ou moeda de saúde. O acordo financeiro incluiu: descontos, abatimentos, preços e limites de volume, acordos de preço e volume, empréstimos, preço de custo acrescido, pagamento baseado em avanços intelectuais (compra da patente, por exemplo) e pagamento baseado em fundos, como, por exemplo, os resseguros. Os acordos baseados em resultados de saúde foram definidos como acordos entre fabricantes e pagadores com base no desempenho do medicamento e foram divididos em pagamento baseado no desempenho e cobertura com desenvolvimento de evidências. Healthcoin descreveu uma nova moeda negociável sugerida, usada para atribuir valor monetário a resultados incrementais. Os pesquisadores concluem que, com um grande volume de novas terapias disruptivas, de alto custo, é o momento para que os stakeholders comecem a pensar em novos caminhos e estratégias de financiamento para tanto. Um fundo específico pode ser uma solução razoável pra assegurar rapido acesso aos pacientes, sem ameaçar a sustentabilidade do sistema. Estes fundos são dedicados, onde vários stakeholders colocam uma proporção dos seus prêmiosl ou seja: espalha-se o custo e divide-se o risco(35).

Modelo “Fee-for-Service” e suas Limitações

O modelo “fee-for-service” é uma das formas mais tradicionais de remuneração no sistema de saúde privado brasileiro. Neste modelo, os provedores de saúde são pagos por serviço prestado, o que pode incluir consultas, procedimentos, exames, entre outros. Embora este modelo seja prevalente, ele apresenta várias limitações significativas, especialmente quando aplicado ao financiamento de terapias avançadas(36, 37, 38):

- **Incentivo à Quantidade, não à Qualidade:** O modelo “fee-for-service” incentiva os provedores a aumentarem o número de procedimentos e serviços oferecidos, não necessariamente a qualidade ou a eficácia do tratamento. Isso pode levar a uma utilização excessiva de serviços médicos que nem sempre são necessários ou no melhor interesse do paciente.
- **Desalinhamento com Terapias de Longo Prazo:** Terapias avançadas frequentemente requerem uma abordagem de tratamento mais integrada e de longo prazo, que pode ser mal servida por um modelo que recompensa intervenções pontuais em vez de resultados de saúde sustentáveis.
- **Barreiras ao Acesso a Tratamentos Caros:** No modelo “fee-for-service”, os custos elevados das terapias avançadas podem desencorajar os planos de saúde de cobri-los adequadamente, pois cada procedimento ou tratamento é cobrado individualmente, o que pode resultar em custos proibitivos para o paciente.

Essas limitações destacam ainda mais a necessidade de desenvolver e adotar modelos de financiamento alternativos que possam alinhar melhor os incentivos entre provedores, pacientes e pagadores, e que possam suportar a integração de terapias avançadas de maneira mais eficaz e sustentável(39).

Alternativas ao Modelo “Fee-for-Service”

As alternativas ao modelo “fee-for-service” descritas abaixo buscam melhorar a qualidade do cuidado e controlar os custos, tornando-os particularmente adequados para a integração de terapias avançadas, que muitas vezes requerem um investimento inicial alto, mas podem resultar em economias substanciais a longo prazo, além de melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. Esses modelos estão gradualmente ganhando tração como estratégias eficazes para reformar sistemas de saúde e podem ser considerados no desenvolvimento de novas abordagens para o financiamento de terapias avançadas no Brasil(39).

Pagamento Baseado em Capitação(40)

- 1.Descrição: Neste modelo, os prestadores de serviços de saúde são pagos por paciente, não por serviço prestado. Uma quantia fixa é paga por cada paciente registrado, independentemente de quantos ou quais serviços o paciente utiliza.
- 2.Vantagens: Encoraja a eficiência e a prevenção, já que os provedores ganham mais se mantiverem seus pacientes saudáveis e reduzirem a necessidade de procedimentos caros.
- 3.Desvantagens: Pode levar à minimização do cuidado, pois os provedores podem tentar reduzir os custos evitando serviços caros.

Pagamento por Episódio de Cuidado (pacote) (41, 42)

- 1.Descrição: Pagamentos são feitos com base em episódios de cuidado, não por serviços individuais. Por exemplo, um único pagamento cobriria todos os custos associados a uma cirurgia de substituição de joelho, incluindo o pré e pós-operatório.
- 2.Vantagens: Foca no custo total e na qualidade do cuidado para uma condição ou tratamento específico, incentivando os provedores a buscarem eficiência e evitar complicações.
- 3.Desvantagens: Determinar o custo de um episódio completo pode ser complexo e requer negociações detalhadas.

Pagamento Baseado em Desempenho ou Valor(43)

- 1.Descrição: Os provedores são recompensados com base em resultados de saúde e no cumprimento de padrões de qualidade, ao invés da quantidade de cuidados prestados.
- 2.Vantagens: Alinha diretamente os incentivos financeiros com os resultados de saúde, incentivando a qualidade do cuidado e a satisfação do paciente.
- 3.Desvantagens: Pode ser desafiador medir a qualidade e os resultados de forma justa e precisa.

Parcelamento

Pode-se acordar, também, um pagamento periódico, por um período de tempo definido (por exemplo, anualmente). Tal estratégia tem a vantagem de espalhar o risco ao longo do tempo, o que não ocorreria com um pagamento único, de maior valor. Por outro lado, estes acordos não levam, normalmente, em consideração o sucesso ou não da terapia. Não está definido o que ocorreria, por exemplo, no caso de óbito do paciente. E, no caso de um sistema com múltiplos pagadores, também não está definido o que ocorreria caso o paciente decidisse mudar o seu seguro de saúde(44).

Resseguros:

Outra possibilidade vislumbrada como uma alternativa para o pagamento de tecnologias inovadoras de alto custo são os resseguros. Trata-se de um instrumento que possibilita às operadoras de planos de saúde reembolso total ou parcial de despesas com atendimento de beneficiários, garantindo, assim, uma maior proteção financeira de suas operações. Tal modalidade é regulada pela SUSEP, a Superintendência de Seguros Privados. Até há pouco tempo, a instituição considerava que as operadoras de planos de saúde não poderiam contratar resseguros diretamente das resseguradoras. Assim, as operadoras precisavam recorrer a uma seguradora intermediária para a contratação de coberturas para riscos assumidos relativos a seus participantes, reduzindo as possibilidades de contratação, dado o evidente aumento do custo. Como resultado, atualmente apenas duas operadoras de planos de saúde têm resseguros contratados. Isso, no entanto, mudou em 2019 e, em março de 2020, foi editada a Resolução CNSP 380(45), confirmando e, também, regulamentando esta possibilidade. Com a mudança e a consequente viabilização da contratação de resseguro por operadoras de planos de saúde, a expectativa é aumentar a concorrência, resultando na ampliação da diversidade de produtos e redução de riscos para o beneficiário. Além dos benefícios por ocasião da necessidade de pagamento de tratamentos de custo considerado elevados, como as terapias gênicas, a contratação de resseguro reduz a necessidade de constituição de ativos garantidores por parte das operadoras, conforme previsto na Resolução Normativa nº 392, de 2015, da ANS, além de deduções para cálculo de capital regulatório(46).

Conclusões:

Para os gestores do sistema de saúde privado, é crucial adotar uma abordagem proativa para integrar terapias avançadas em suas operações. Isso envolve:

- Investimento em Educação e Capacitação: Preparar profissionais de saúde para lidar com as novas tecnologias e terapias.
- Fortalecimento da Infraestrutura: Adequar as instalações para suportar as demandas tecnológicas e operacionais das terapias avançadas.
- Colaboração e Parcerias: Formar parcerias com desenvolvedores de tecnologia, outros hospitais e órgãos regulatórios para compartilhar conhecimentos e recursos.
- Foco no Paciente: Garantir que todas as iniciativas considerem o bem-estar e a segurança dos pacientes, facilitando o acesso a essas terapias revolucionárias.

Ao enfrentar esses desafios e explorar as oportunidades, os gestores podem não apenas melhorar significativamente os cuidados de saúde, mas também posicionar suas instituições na liderança da inovação médica no Brasil.

Referências:

1. Pimenta C, Bettiol V, Alencar-Silva T, Franco OL, Pogue R, Carvalho JL, et al. Advanced therapies and regulatory framework in different areas of the globe: past, present, and future. *Clinical therapeutics*. 2021;43(5):e103-e38.
2. Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade RV, Aguiar LR, de Carvalho JL, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug discovery today*. 2018;23(1):187-95.
3. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4).
4. Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, et al. Gene transfer into humans—immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *The New England journal of medicine*. 1990;323(9):570-8.
5. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science (New York, NY)*. 1995;270(5235):475-80.
6. Kotterman MA, Chalberg TW, Schaffer DV. Viral vectors for gene therapy: translational and clinical outlook. *Annual review of biomedical engineering*. 2015;17:63-89.
7. Muhammad K, Zhao J, Ullah I, Guo J, Ren X-k, Feng Y. Ligand targeting and peptide functionalized polymers as non-viral carriers for gene therapy. *Biomaterials science*. 2020;8(1):64-83.
8. Grobstein C, Flower M. Gene therapy: proceed with caution. *Hastings Center Report*. 1984:13-7.
9. Wilson JM. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2009;96(4):151-7.
10. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene therapy*. 2013;20(4):361-9.
11. Philippidis A. Kymriah, first CAR-T cancer immunotherapy approved by FDA. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor, New Rochelle, NY ...; 2017.
12. Riva L, Petrini C. A few ethical issues in translational research for gene and cell therapy. *Journal of translational medicine*. 2019;17:1-6.
13. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51.
14. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(4):487-95.
15. Audic F, Barnerias C. Spinal muscular atrophy (SMA) type I (Werdnig-Hoffmann disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7s):7s15-7s7.
16. Anoussamy M, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(2):359-73.

17. Souza P, Pinto W, Ricarte A, Badia B, Seneor D, Teixeira D, et al. Clinical and radiological profile of patients with spinal muscular atrophy type 4. *European Journal of Neurology*. 2021;28(2):609-19.
18. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forkert R, Wirth B. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 1995;346(8983):1162.
19. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, Hutchinson S, Lewis M, Ojilere S, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA): a review of current challenges and safety considerations for Onasemnogene Apeparvovec (zolgensma). *Cureus*. 2023;15(3).
20. Guimarães R. New challenges in health technology assessment (HTA): the case of Zolgensma. *Ciencia & saude coletiva*. 2023;28:1881-9.
21. Philippidis A. Novartis confirms deaths of two patients treated with gene therapy Zolgensma. *Human Gene Therapy*. 2022;33(17-18):842-4.
22. Guimarães R. Novos desafios na avaliação de tecnologias em saúde (ATS): o caso Zolgensma. *Ciencia & saude coletiva*. 2023;28:1881-9.
23. El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:756029.
24. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes care*. 2016;39(7):1230-40.
25. Min J-Y, Sullivan MF, Yang Y, Zhang J-P, Converso KL, Morgan JP, et al. Significant improvement of heart function by cotransplantation of human mesenchymal stem cells and fetal cardiomyocytes in postinfarcted pigs. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(5):1568-75.
26. Sánchez A, Schimmang T, García-Sancho J. Cell and Tissue Therapy in Regenerative Medicine. In: López-Larrea C, López-Vázquez A, Suárez-Álvarez B, editors. *Stem Cell Transplantation*. New York, NY: Springer US; 2012. p. 89-102.
27. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International journal of oncology*. 2019;54(2):407-19.
28. Dazzi F, van Laar JM, Cope A, Tyndall A. Cell therapy for autoimmune diseases. *Arthritis research & therapy*. 2007;9:1-9.
29. Ten Ham RM, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HG, Klungel OH. Challenges in advanced therapy medicinal product development: a survey among companies in Europe. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2018;11:121-30.
30. Meacle F, Salkin J, Brice M, Harris I. Key considerations of cell and gene therapy cold chain logistics. *Cell and Gene Therapy Insights*. 2016.
31. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *The European Journal of Health Economics*. 2020;21(3):311-20.
32. Orkin SH, Reilly P. Paying for future success in gene therapy. *Science (New York, NY)*. 2016;352(6289):1059-61.
33. Nicecomms. Consultation on changes to technology appraisals and highly specialised technologies | NICE technology appraisal guidance | NICE guidance | Our programmes | What we do | About | NICE. 2016.
34. Walker A. Challenges in using MCDA for reimbursement decisions on new medicines? *Value in Health*. 2016;19(2):123-4.

35. Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;122(3):217-29.
36. Behrendt C-A, Debus ES, Mani K, Sedrakyan A. The strengths and limitations of claims based research in countries with fee for service reimbursement. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;56(5):615-6.
37. Tsai Y-W, Chuang Y-C, Huang W-F, See L-C, Yang C-L, Chen P-F. The effect of changing reimbursement policies on quality of in-patient care, from fee-for-service to prospective payment. *International Journal for Quality in Health Care*. 2005;17(5):421-6.
38. Adida E, Mamani H, Nassiri S. Bundled payment vs. fee-for-service: Impact of payment scheme on performance. *Management Science*. 2017;63(5):1606-24.
39. Gonçalves E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. *The European Journal of Health Economics*. 2022;23(2):155-63.
40. Pauly MV. *Paying Physicians as Agents: Fee-for-Service, Capitation, or Hybrids? Health care policy and regulation*: Springer; 1995. p. 163-80.
41. Delisle DR. Big things come in bundled packages: implications of bundled payment systems in health care reimbursement reform. *American Journal of Medical Quality*. 2013;28(4):339-44.
42. Bosco JA, Harty JH, Iorio R. Bundled payment arrangements: keys to success. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(23):817-22.
43. Vienken C, Gatti E, Vienken J. *Reimbursement Systems for Healthcare: Considerations on "Pay for Performance"*. *Medical Devices: Improving Health Care Through a Multidisciplinary Approach*: Springer; 2022. p. 193-216.
44. Slocumb T, Werner M, Haack T, VALLURI S, RADER B. New payment and financing models for curative regenerative medicines. *Vivo* July/August. 2017.
45. Nacional I. RESOLUÇÃO CNSP nº 380, de 4 de março de 2020 – RESOLUÇÃO CNSP nº 380, de 4 de março de 2020 – DOU – Imprensa Nacional Internet: Imprensa Nacional; 2020 [Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cnsp-n-380-de-4-de-marco-de-2020-246772587>].
46. Ans. Webinar detalha contratação de resseguros por operadoras de planos de saúde Internet: ANS; 2020 [Available from: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/sobre-a-ans/5755-webinar-detalha-contratacao-de-resseguros-por-operadoras-de-planos-de-saude#:~:text=O%20resseguro%20%C3%A9%20instrumento%20que,suas%20opera%C3%A7%C3%B5es%2C%20consequentemente%20ao%20benefici%C3%A1rio.&text=Os%20resseguros%20s%C3%A3o%20regulados%20pela%20SUSEP>].
- [1]. Para um maior detalhamento da tecnologia, sugere-se buscar-se pelo Manual CAR-T para gestores publicado neste mesmo periodico

MARCOS SANTOS

Médico Radio-Oncologista – GRUPO CONFIAR, Goiânia/GO

Especialista em Farmacoeconomia pela Université Paris-Descartes, Paris, França

Doutor em Bioética – Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília

Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM



Jornal Brasileiro

Auditoria em Saúde

Acesso à saúde de forma ética e sustentável

www.jbas.com.br