

PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Car-T Cells
(Células T com receptores quiméricos de antígenos)
Uma revisão sobre esta tecnologia

São Paulo, 18 de dezembro de 2019

Os autores Clarice Petramale, Maria Inez Pordeus Gadelha e Luiz Fernando Lima Reis declaram a ausência de conflito de interesses com esta tecnologia.

NOTA INFORMATIVA SOBRE TERAPIAS COM CÉLULAS CAR-T

Clarice Petramale

Maria Inez Pordeus Gadelha

Luiz Fernando Lima Reis

A presente nota informativa foi elaborada com a intenção de atualizar os magistrados sobre terapias emergentes de tumores malignos, baseadas em células T com receptores quiméricos (do Inglês CAR-T cells). Estudos recentes mostraram que, para tumores do sistema linfohematopoético, terapias baseadas em CAR-T cells possuem um grau de resposta que justificaram sua aprovação pelo FDA para alguns casos específicos. Como ressalva, essas terapias apresentam alto grau de toxicidade e, por isso, requerem infraestrutura física e recursos humanos altamente especializados e, no caso de tumores sólidos, ainda estão em fase muito inicial de pesquisa.

O assunto ganhou destaque recentemente na imprensa brasileira por conta da realização da primeira terapia desse tipo no Centro de Terapia Celular do HCFMUSP/Ribeirão Preto, em que um homem de 62 anos com um linfoma difuso de grandes células B (LDGC-B) recidivado após várias linhas de tratamento antineoplásico recebeu a nova terapia como uso compassivo (ou seja, quando se disponibiliza um novo tratamento, promissor, ainda sem aprovação pela Anvisa, individualmente para um doente que não esteja incluído em programa de acesso expandido nem em projeto de pesquisa). (1)

A melhora clínica expressiva do doente e sua alta hospitalar após 40 dias de internação, divulgada em vários meios de comunicação, apontam para a *expertise* de grupos brasileiros na realização dessa terapia promissora no tratamento do câncer. Importante ressaltar como efeito colateral da matéria publicada é que se podem criar esperanças prematuras ou infundadas. (1)

Com o objetivo de trazer informação para os membros do poder judiciário, passaremos nos próximos tópicos a situar a terapia por células T geneticamente modificadas na pesquisa sobre terapias do câncer, em especial de certos tipos de leucemias e linfomas; relataremos sobre o desenvolvimento e registro de dois produtos comerciais nos EUA para indicações restritas, conforme bula; e também abordaremos o horizonte tecnológico das pesquisas com essas células com produtos de terceira geração ou para outras indicações em oncologia. Por fim, abordaremos sucintamente a regulação atual da Anvisa para as terapias celulares emergentes, e como se prevê o seu desenvolvimento.

1- VISÃO GLOBAL

O sistema imunológico evoluiu ao longo dos tempos como uma forma de manutenção da homeostasia (equilíbrio e conservação dos processos fisiológicos e metabólicos), sendo responsável por eliminar do organismo células e moléculas reconhecidas como alteradas. Esse sistema possui uma regulação complexa e muito precisa para que se evite resposta contra células normais do indivíduo, mas é capaz de detectar células alteradas, como o são as células tumorais. Os Linfócitos T são células do sistema imunológico que, por meio de seu receptor na sua superfície celular, reconhecem antígenos (estruturas alteradas) na superfície de outras células e, por mecanismos de citotoxicidade, eliminam as células alteradas. Os Linfócitos B são as células do sistema imunológico responsáveis pela produção das imunoglobulinas ou anticorpos.

Os receptores de células T são proteínas que atravessam a membrana celular. Na sua porção extracelular, reconhecem estruturas presentes na superfície de outras células no organismo. Na sua porção intracelular, possuem a função de, uma vez estabelecida uma ligação com seu antígeno específico, desencadear a ativação da resposta citotóxica, que termina com a morte da célula reconhecida por esse linfócito como alterada (Figura 1).

Esse mecanismo de citotoxicidade por células T é particularmente relevante na eliminação de células tumorais que, no decorrer do processo de transformação maligna, passam a apresentar, na sua superfície, antígenos oriundos de proteínas alteradas.

A terapia com células T modificadas (CAR-T cells) é uma modalidade de intervenção já estudada há bastante tempo na oncologia, na qual os linfócitos T do paciente são coletados e geneticamente modificados em laboratório e, por meio dessa modificação, passam a expressar em suas superfícies um novo receptor que irá redefinir o alvo contra o qual esses linfócitos passarão a exercer atividade citotóxica. Uma vez expandidas em laboratório, essas células modificadas seriam reinfundidas no paciente com o objetivo de eliminar, pela ação do Linfócito T, aquelas células tumorais específicas.

No passado, várias tentativas de tratamento de tumores sólidos baseadas na modulação da função de linfócitos T foram implementadas, porém com sucesso bastante questionado. Por exemplo, células T geneticamente modificadas passaram a expressar, na sua superfície, receptores que reconheciam antígenos tumorais na superfície de células de tumores sólidos. Entretanto, nenhum dos antígenos tumorais até então testados apresentaram especificidade suficiente para que as células T reagissem apenas contra células tumorais, o que resultou em baixa especificidade desse tratamento.

Estrutura de células CAR-T

Diferentemente das estratégias adotadas no passado, a modalidade de tratamento genericamente descrita como CAR-T Cells (Células T com Receptores Quiméricos de Antígenos) está baseada na introdução, nas células T, de um novo receptor quimérico, composto pela porção intracelular de um receptor normalmente expresso pelo linfócito e de uma porção externa específica para um antígeno expresso exclusivamente nas células tumorais. Dessa forma, essa célula T que carrega o receptor quimérico levará à morte apenas e tão somente as células que expressarem o antígeno correspondente (Figura 1).

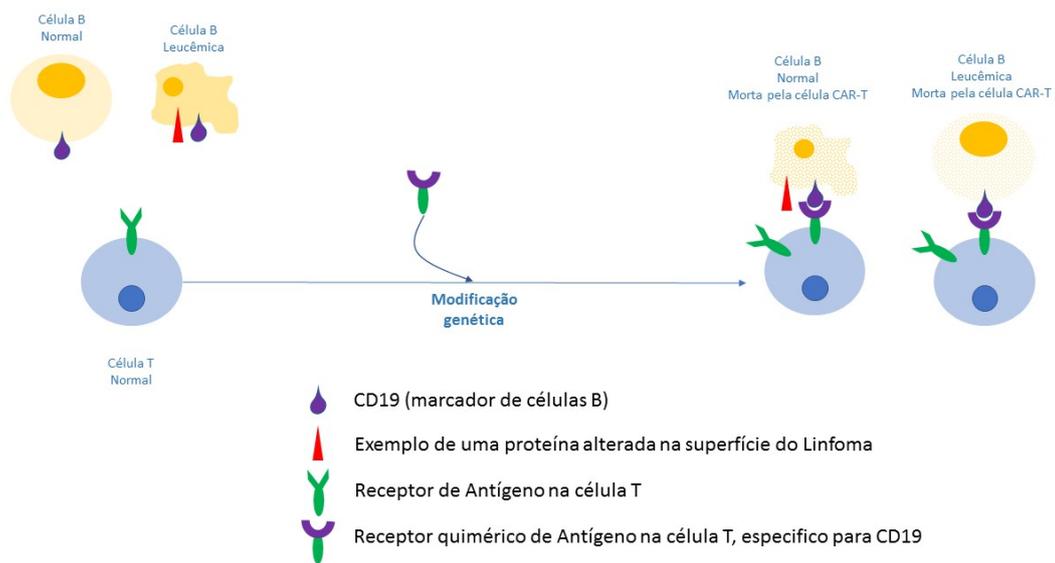


Figura 1 - Desenho esquemático do mecanismo de ação do tratamento por CAR-T cells

Na esquerda, a representação esquemática de uma célula (Linfócito T) e seu receptor de antígeno, uma célula (linfócito B) normal, que expressa CD19, e de uma célula (linfócito B) leucêmica, que também expressa o CD19. Seguindo o processo de transformação por engenharia genética, a célula T passa a expressar, além do seu receptor de antígeno original, um receptor quimérico que, na sua porção extracelular, passa a reconhecer o CD19. Agora, por meio do receptor quimérico, a célula T modificada (CAR-T cell) é capaz de reconhecer e eliminar a célula B normal e a célula B leucêmica.¹

As células CAR-T de primeira geração foram capazes de induzir citotoxicidade contra as células-alvo, mas não foram capazes de se multiplicar no paciente, levando a um

¹ CD é a sigla utilizada para *cluster of differentiation* (ou *cluster of designation* ou *classification determinant*), que corresponde a moléculas marcadoras na superfície celular reconhecíveis por determinados anticorpos e utilizáveis na identificação da linhagem, estágio de maturação e atividade celulares. Em termos de fisiologia celular, os CD podem atuar de diferentes maneiras, geralmente como receptores celulares. Algumas proteínas de CD exercem outras funções, como na adesão celular. Os CD identificados já somam mais de 370.

tratamento de curta duração, com recidiva da doença. Já as células CAR-T de segunda e terceira geração possuem sinais de co-estimulação que melhoram a capacidade de proliferar e persistir *in vivo* por mais tempo. A depleção de linfócitos do paciente previamente à terapia com células CAR-T aumenta ainda mais a capacidade de proliferação destas *in vivo*. Assim, as células CAR-T são infundidas no doente geralmente 2-14 dias após a depleção de linfócitos induzida por quimioterapia. (2)

Uma vez no corpo do doente, as células continuam a se expandir em número e se ligam às células neoplásicas malignas por meio do receptor CAR, resultando em morte celular. Nos estudos em que os pacientes estão sendo seguidos por períodos mais longos, ainda em curso, a persistência de células CAR-T no corpo dos doentes tratados já atingiu cerca de 3 anos após a administração. (2)

Experiência clínica

Os estudos iniciais relacionados à terapia com células CAR-T selecionaram o CD19 como o antígeno alvo. O CD19 é expresso na superfície de todas as células B e, portanto, o tratamento deveria ser eficaz contra quase todas as doenças malignas das células B, incluindo leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia linfóide crônica (LLC) e muitos tipos de Linfoma não Hodgkin (NHL), bem como precursores normais de células B. (3)

O primeiro relato de terapia com células CAR-T é de 2010, utilizada em um paciente com linfoma folicular avançado. Kochenderfer *et al* descreveram uma regressão dramática desse linfoma após a infusão de células CAR-T com o receptor quimérico específico contra o CD19.

Como esperado, o exame da medula óssea no caso relatado por Kochenderfer *et al* mostrou eliminação seletiva de precursores de células B, e estas células permaneceram ausentes no sangue por pelo menos 39 semanas, enquanto outras contagens de células sanguíneas se recuperaram imediatamente. (3)

Como esse tratamento também leva à eliminação das células B normais (pois expressam CD19 em suas superfícies), o paciente recebeu terapia de reposição de imunoglobulina intravenosa.

No caso descrito do paciente em Ribeirão Preto, o receptor quimérico introduzido nas células T era específico para a molécula CD19 presente exclusivamente nos linfócitos B. Assim, os linfócitos T com receptores quiméricos reinfundidos no paciente passaram a eliminar todas as células B, incluindo as células malignas, que, no caso do LDGC-B, são células B que sofreram alterações transformando-se em células tumorais malignas.

Como as células B normais também são destruídas pelas células CAR-T, o paciente precisa receber reposição de imunoglobulinas, uma prática clínica já bem estabelecida.

2- TERAPIAS CAR-T E INDICAÇÕES APROVADAS PELA FDA

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

A LLA é o câncer pediátrico mais comum, com aproximadamente 3.100 casos diagnosticados em crianças e adolescentes com menos de 20 anos por ano nos Estados Unidos. No Brasil, estima-se a ocorrência de 2.600 casos anuais. (4)

Oitenta por cento a 85% dos casos pediátricos de LLA se originam em células B.

Aproximadamente 98% das crianças com LLA alcançam remissão completa (RC) com o tratamento estabelecido, e 85% dos pacientes de 1 a 18 anos com LLA recém-diagnosticada e tratada com os esquemas quimioterápicos atuais têm sobrevida livre de eventos a longo prazo, inclusive a cura. No entanto, a LLA recidivada ou refratária apresenta mau prognóstico. Neste caso, menos de 25% dos pacientes atingem a RC com a quimioterapia de resgate, e as respostas geralmente duram apenas 4 a 9 semanas.

Em pacientes com LLA de células B, os primeiros estudos com células CAR-T direcionadas a CD19 relataram taxas de remissão completa de 70% a 90%, e as remissões foram muitas vezes duradouras.

Em 2014, Maude *et al* relataram uma taxa de 90% de remissão completa em 30 crianças e adultos com LLA recidivada ou refratária. Dezenove pacientes tiveram remissões sustentadas além de 2 a 3 meses, sugerindo a atividade persistente das células CAR-T infundidas.(5)

Três pacientes em remissão completa foram submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Nos pacientes que não foram submetidos ao transplante, a sobrevida livre de eventos no seguimento médio de 6 meses foi de 67%. Nos pacientes com LLA recidivada que receberam terapia de resgate, a sobrevida global aos 6 meses foi de 78%. No entanto, são necessários estudos mais longos, para confirmar a persistência da eficácia da terapia com células CAR-T no longo prazo. (5)

Tisagenlecleucel

O agente anti-CD19 tisagenlecleucel (Kymriah - Novartis) é a primeira terapia com células CAR-T a entrar na prática médica. Em agosto de 2017, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou o tisagenlecleucel para o tratamento de pacientes com até 25 anos de idade com LLA de células B, refratária ou recidivada após

duas ou mais linhas terapêuticas. A terapia com células CAR-T não está indicada no tratamento do linfoma primário do sistema nervoso central. (6)

A aprovação do tisagenlecleucel foi baseada nos resultados de um estudo aberto, multicêntrico, de braço único. Oitenta e oito crianças e adultos jovens foram incluídos no estudo, dos quais 68 foram tratados e 63 foram avaliados quanto à eficácia terapêutica. Dos 63 pacientes avaliados, 52 responderam, incluindo 40 pacientes (63%) com Remissão Completa (RC) dentro de 3 meses após a infusão da terapia celular e 12 (19%) com RC, mas com recuperação incompleta do hemograma. A medula óssea de todos os doentes demonstrou *status* negativo de doença residual mínima - ou seja, sem persistência leucêmica. (6)

A principal toxicidade associada a essa terapia celular é a síndrome de liberação de citocinas (SLC), que pode ser grave e potencialmente fatal. Em estudos clínicos, 69% dos pacientes com SLC relacionada à terapia com células CAR-T tiveram resolução completa dessa síndrome dentro de 2 semanas após receberem uma ou duas doses do anticorpo monoclonal anti-IL-6 tocilizumabe (Actemra). (6)

Em conjunto com a aprovação do tisagenlecleucel, a FDA também ampliou as indicações em bula do tocilizumabe para incluir o tratamento de SLC grave ou com risco de vida resultante da terapia com células CAR-T em pacientes com 2 ou mais anos de idade. (6)

Devido ao potencial de efeitos adversos com risco de vida das terapias com células CAR-T, a aprovação da FDA do tisagenlecleucel exige que apenas hospitais e clínicas com certificação especial possam realizá-las. Eles devem comprovar que têm equipes de médicos e de suporte capacitados a cuidar desses eventos graves, bem como que seguem protocolos de avaliação e mitigação de riscos (REMS, sigla em Inglês). (6)

Como em muitas novas terapias, o custo é uma barreira significativa à adoção generalizada da tecnologia. O preço do tisagenlecleucel nos EUA foi estimado em \$ 475.000; no entanto, a Novartis, a empresa que o fabrica, informou que está adotando nos EUA a atribuição do preço baseada em resultados, conhecida como *risk sharing* ou compartilhamento de risco, em que a empresa é reembolsada apenas se o doente apresentar resposta consistente até o final do primeiro mês de tratamento.

Em maio de 2018, o tisagenlecleucel obteve aprovação da FDA para o tratamento de adultos com LDGC-B recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica (quimioterapia). (7)

A aprovação foi baseada no estudo JULIET, um estudo de fase 2 de braço único, aberto e multicêntrico, com adultos com LDGC-B recidivado ou refratário derivado da

transformação do linfoma folicular. Os pacientes elegíveis deveriam ter sido tratados com pelo menos duas linhas de quimioterapia anteriores, incluindo esquemas com antraciclina e rituximabe, ou ter recaído após transplante de medula óssea. Os pacientes receberam uma infusão única de tisagenlecleucel após a conclusão do condicionamento com quimioterapia de altas doses. (7)

A taxa de resposta objetiva (RO) para os 68 pacientes avaliados foi de 50% (IC 95%: 37,6, 62,4), com uma taxa de RC de 32% (IC 95%: 21,5, 44,8).

Com um tempo médio de acompanhamento de 9,4 meses, a duração da resposta foi maior nos pacientes com a melhor resposta global da RC, em comparação com a melhor resposta geral da resposta parcial (RP). Entre os pacientes que atingiram a RC, a mediana estimada de duração da resposta não foi atingida (IC 95%). A duração mediana estimada da resposta entre os pacientes em RP foi de 3,4 meses; mediana esta também não atingida (IC 95%). (8)

Axicabtageno ciloleucel para Linfoma não Hodgkin

A segunda terapia de células CAR-T a entrar na prática médica dos EUA é o axicabtageno ciloleucel (Yescarta), aprovada pela FDA em outubro de 2017. (9)

Está indicada para uso em adultos com LDGC-B que não responderam ou recaíram após pelo menos duas linhas de quimioterapia. As indicações aprovadas pela FDA incluem também o linfoma primário de grandes células mediastinais, o linfoma de alto grau de células B e LDGC-B decorrente da transformação do linfoma folicular. O axicabtageno ciloleucel não está indicado no tratamento do linfoma primário do sistema nervoso central.(9)

O estudo pivotal ZUMA-1 que embasou o registro do produto na FDA envolveu 111 pacientes, 101 dos quais receberam axicabtageno ciloleucel. A taxa de resposta objetiva foi de 82%. Em um acompanhamento médio de 8,7 meses, 44% dos pacientes responderam ao tratamento e 39% estavam em remissão completa. (8)

3- NOVAS INDICAÇÕES DE TERAPIAS CELULARES CAR-T AINDA EM ESTUDO

Mieloma múltiplo

As células CAR-T que têm como alvo o antígeno de maturação de células B (BCMA) do mieloma múltiplo entraram em estudos clínicos iniciais. Um estudo chinês relatou respostas duráveis em 33 de 35 pacientes, incluindo respostas completas em 14 pacientes. Em um estudo de fase I nos Estados Unidos, resultados semelhantes foram relatados em 27% dos pacientes com mieloma múltiplo pré-tratados. (2)

Tumores sólidos

O uso da terapia com células CAR-T para tratar tumores sólidos (ou seja, de origem não linfohematopoética) mostrou-se desafiador devido à dificuldade em se identificar antígenos-alvo na superfície desses tumores que ao mesmo tempo não sejam expressos em tecidos normais. Um candidato promissor é o antígeno da linha germinativa do câncer NY-ESO-1, que é expresso em 70% a 80% dos sarcomas de células sinoviais e em aproximadamente 25% dos melanomas. (2)

Um estudo piloto da terapia com células CAR-T anti-NY-ESO-1 relatou respostas clínicas objetivas em 11 de 18 pacientes com sarcomas de células sinoviais NY-ESO-1 positivo (61%) e em 11 de 20 pacientes com NY-ESO-1 positivo em melanomas (55%). (2)

Outros estudos com tumores sólidos incluem um estudo de fase I / II de células CAR-T anti-mesotelina para mesoteliomas epiteliais metastáticos ou irrissecáveis, câncer de pâncreas e outros cânceres que expressam mesotelina. Em outro estudo, ainda inicial, as células CAR-T são direcionadas contra a variante III do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFRvIII) para tratamento de glioblastoma recorrente. (2)

Atualmente, a FDA tem 76 aplicações ativas de novos produtos de células CAR-T (lá, dados como medicamentos) sob investigação. Alguns desses produtos abordam as limitações da terapia anti-CD19, enquanto outros ampliam a terapia com células CAR-T para outras indicações. Por exemplo, os pacientes com LLA que receberam terapia com células CAR-T podem apresentar doença recorrente devido à perda de antígeno e assim as suas células leucêmicas não expressam mais CD19. Uma forma para enfrentar esse problema é o desenvolvimento de terapia com células CAR-T dirigida contra o CD22, que as células frequentemente superexpressam. (2)

Em um estudo de fase I sobre LLA de células B recidivante ou refratária que envolveu nove pacientes (faixa etária de 7 a 22 anos) - seis dos quais sofreram perda de antígeno após a terapia anti-CD19 -, a terapia com células CAR-T anti-CD22 mostrou-se segura e viável e demonstrou atividade clínica. Quatro pacientes atingiram uma remissão completa da medula óssea, porém todos com doença residual mínima. (2)

Uma estratégia alternativa para lidar com a perda de antígenos é o uso da dupla segmentação como terapia inicial. As células CAR-T direcionadas a CD19 e CD22 estão em desenvolvimento, e pesquisas iniciais sugerem que o uso de células CAR-T direcionadas a CD19 e CD123, outro antígeno comumente encontrado nas células leucêmicas, pode impedir a perda de antígenos. (2)

Em resumo, as terapias atuais com células CAR-T representam um grande avanço na pesquisa sobre o tratamento de neoplasias malignas de células B refratárias ou

recidivadas, bem como um novo paradigma na pesquisa para outros tipos de tumores atualmente incuráveis.

As terapias com células CAR-T podem ser associadas a efeitos colaterais graves e que põem a vida em risco, porém as complicações devem ser vistas no contexto da relação risco-benefício para os casos de neoplasias muito agressivas, refratárias e com risco iminente de morte. Felizmente, em centros de terapia celular de excelência essas complicações podem ser mais bem controladas. A julgar pelo montante de novas indicações em estudo, espera-se que, nos próximos anos, surjam novas aplicações dessa modalidade de terapia.

4- EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos mais graves da terapia com células CAR-T incluem a síndrome de liberação de citocinas (SLC), a toxicidade neurológica e a aplasia de células B.

Pesquisadores do *MD Anderson Cancer Center* da Universidade do Texas, em Houston, desenvolveram diretrizes para ajudar os médicos a reconhecer e tratar as complicações agudas associadas à terapia com células CAR-T. (10)

A SLC ocorre quando as células CAR-T ativadas liberam rapidamente na corrente sanguínea grandes quantidades de citocinas, incluindo interleucina (IL)-6 e interferonas. O aparecimento de sinais e sintomas dessa síndrome ocorre alguns dias após a infusão de células CAR-T (ocasionalmente, até semanas depois), coincidindo com a expansão máxima da população de células CAR-T no corpo do doente. (10)

A incidência e gravidade da SLC parecem ser maiores em pacientes com grande volume de células tumorais, presumivelmente porque esses pacientes experimentam níveis mais altos de ativação das células T. (10)

Clinicamente, a SLC geralmente se apresenta com febre alta (que pode exceder 40°C) e doença semelhante à gripe (por exemplo, febre, náusea, fadiga, dor de cabeça, mialgia e mal-estar). Nos casos mais graves, os pacientes desenvolvem hipotensão e toxicidade de múltiplos órgãos (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência renal, insuficiência hepática, disfunção cardíaca, coagulação intravascular disseminada e encefalopatia). (10)

A terapia para SLC começa com o tratamento sintomático das manifestações leves. Oxigênio suplementar é indicado para pacientes com sintomas respiratórios, podendo ser necessário o suporte ventilatório para os casos mais graves. A hipotensão é tratada com administração intravenosa de líquidos e medicamentos vasopressores. (10)

O tocilizumabe, que bloqueia a atividade da IL-6, tornou-se terapia padrão para a SLC grave. A febre e a hipotensão geralmente desaparecem poucas horas após a administração deste medicamento, permitindo que sejam reduzidas as doses dos vasopressores e de outros cuidados de suporte. (10)

Pacientes com respostas parciais ao tratamento da SLC podem precisar de medidas de suporte à vida continuamente, até que o quadro se resolva. Em pacientes cuja condição não melhora ou não se estabiliza dentro de 24 horas após o recebimento de tocilizumabe, uma segunda dose deste medicamento ou a administração de um imunossupressor (por exemplo, um corticosteroide) devem ser consideradas. (10)

Edema cerebral e outras complicações neurológicas, como confusão mental e convulsões, podem ocorrer após a terapia com células CAR-T; no entanto, o mecanismo de desencadeamento desses eventos adversos ainda é pouco conhecido. As complicações neurológicas podem ser leves a moderadas (por exemplo, dor de cabeça, confusão mental, dismetria – movimentos incoordenados dos membros -, ataxia – incoordenação muscular -, disfasia – distúrbio da linguagem - e tremores), mas também podem ser graves e com risco de vida (por exemplo, convulsões e coma que requer intubação e ventilação mecânica). A incidência de toxicidade neurológica nos relatos de pesquisa publicados variou de 0% a 50%. (10)

Ainda, as complicações neurológicas podem ocorrer independentemente da SLC, o que sugere que a toxicidade neurológica resulta de um mecanismo diferente. (10)

Vários grupos de pesquisa encontraram níveis elevados de IL-6 no líquido céfalo-raquidiano (LCR) de pacientes que apresentaram toxicidade neurológica consequente a terapias com células CAR-T anti-CD19. No entanto, a neurotoxicidade não é exclusiva da terapia com células CAR-T e também foi relatada com outras imunoterapias, como o blinatumumabe. (10)

Em um estudo americano de “vida real” foram analisados os prontuários de 1.186 adultos e 68 crianças que se submeteram à terapia com células CAR-T entre outubro de 2017 e dezembro de 2018. A mediana de dias de internação foi de 15 dias para adultos e 19 dias para crianças, com mortalidade hospitalar de 4,4% e 7,4%, respectivamente. A re-internação em 30 dias não programada foi de 17,1% e 19,1%, respectivamente para adultos e crianças. Os eventos adversos ocorreram em 2/3 dos doentes, sendo a síndrome de liberação de citocinas (SLC) responsável por 20,7% deles. (11)

Aplasia de células B

A aplasia de células B ocorre quando as células CAR-T anti-CD19 matam linfócitos B normais que o expressam. Os pacientes geralmente apresentam hipogamaglobulinemia e alto risco de desenvolver infecções. Nesse caso, os doentes devem receber reposição de imunoglobulina intravenosa enquanto persistir a aplasia. (10)

Reações alérgicas e síndrome de lise tumoral.

Foram relatadas reações alérgicas graves às células CAR-T. Um paciente com mesotelioma pleural desenvolveu anafilaxia grave e parada cardíaca após sua terceira infusão. Ele necessitou de ressuscitação cardiopulmonar e, felizmente, se recuperou.(10)

5- REGULAÇÃO DE TERAPIAS CELULARES NO BRASIL

As terapias celulares já são usadas em medicina há muitas décadas. São representadas pelos transplantes de células-tronco hematopoéticas, inclusive de medula óssea; pelas transfusões de sangue e seus componentes; pelos transplantes de órgãos sólidos; e pelos diversos enxertos de tecidos. Para estas terapias, a regra no Brasil é a doação humanitária, sendo possível a cobrança apenas dos serviços médico-hospitalares envolvidos, não dos produtos em si. (12)

Para as novas terapias celulares, o desafio brasileiro consiste em estabelecer de que forma células e tecidos humanos podem ser manipulados geneticamente para obtenção de produtos comerciais padronizados, seguros e harmonizados com a regulação praticada mundialmente. (12)

A inovação radical trazida pelas novas terapias celulares demandou a criação de um novo marco regulatório que promovesse a pesquisa e garantisse o seu desenvolvimento por meio do registro e comercialização de novos produtos. (12)

A *European Medicine Agency* (EMA) publicou a sua regulação em 2003, e em 2004 autorizou o registro de comercialização do primeiro produto de engenharia de tecidos, o HoloClar, uma córnea produzida em laboratório a partir da expansão de células corneanas do próprio paciente, multiplicadas e organizadas sobre uma matriz de colágeno. (12)

A regulação da FDA é de 2007 e trata as terapias celulares como um novo grupo de medicamentos. Assim, os medicamentos passariam a ter três subdivisões: medicamentos de síntese química, medicamentos biológicos e terapias celulares. Em agosto de 2017, a FDA autorizou o registro do primeiro medicamento produzido pela Novartis a partir de células CAR-T, o tisagenlecleucel, de nome de fantasia Kymriah, indicado para o tratamento de LLA de células B e linfomas de grandes células B, refratários ou resistentes a pelo menos duas linhas de quimioterapia. (12)

Diz-se que uma terapia celular é convencional quando o material a ser transplantado sofre manipulação mínima para ser usado no receptor e que, quando transplantado, terá a mesma finalidade que tinha no organismo do doador. (13,14)

Segundo a Anvisa, "*define-se como manipulação mínima o processamento das células ou tecidos que não altera de forma significativa as suas características biológicas, entre as quais se incluem o estado de diferenciação e ativação celulares, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. São considerados manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros*", em conformidade com a RDC da Anvisa 214/2018 publicada em fevereiro de 2018 e já em vigência. (13)

Também de acordo com essa mesma RDC, as terapias celulares emergentes são aquelas cujos produtos sofrem manipulação substancial ou extensa ou que serão usados para finalidade diversa da que usualmente desempenhavam no corpo do doador. Entre diversos processos a que são submetidas as células para a geração de um produto terapêutico, a simples expansão ou cultivo de células humanas em laboratório já é considerada manipulação extensa e, portanto, exige os cuidados determinados nessa normativa. (13)

As terapias celulares emergentes dividem-se em: 1) terapias celulares avançadas; 2) terapias gênicas; e 3) terapias obtidas a partir de células e produtos de engenharia de tecidos. Pela lei brasileira, tais produtos celulares ainda não podem ser registrados, nem comercializados, porém é possível produzi-los para finalidades terapêuticas e de pesquisa, em Centros de Processamento Celular, que devem ser autorizados e fiscalizados pela Vigilância Sanitária.

Nesses centros, os produtos celulares serão obtidos em conformidade com as boas práticas na manipulação de células humanas, que abrangem todos os processos, desde sua obtenção, acondicionamento, testagem e armazenamento até a distribuição desses produtos. (13)

Ainda segundo a RDC da Anvisa 214/2018, a aplicação terapêutica de produtos de terapia celular emergente só poderá se dar após o reconhecimento do procedimento médico correspondente pelo CFM. Sua aplicação em pesquisa deverá, obrigatoriamente, ter a anuência da Anvisa e do Sistema CEP-CONEP do Conselho Nacional de Saúde. (13)

Com a publicação da RDC da Anvisa 260, de 28 de dezembro de 2018, que dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia emergente investigacional no Brasil, o marco da pesquisa clínica para esses produtos está completo. No entanto, ainda falta a definição se tais produtos serão passíveis de comercialização

ou não. No caso positivo, será necessário publicar a norma que será seguida para o registro e comercialização dessas terapias celulares emergentes no Brasil. (14)

Portanto, considerando a lei brasileira, nenhum produto de terapia celular, mesmo se registrado em outro país, está, no momento, apto a obter registro na Anvisa e ser comercializado no Brasil.

6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia por células CAR-T é uma forma inovadora de tratamento do câncer, em especial de certos tipos de leucemias e linfomas devidos a alterações das células linfocitárias de linhagem B.

É um procedimento médico de grande complexidade que não utiliza um medicamento, mas uma terapia celular emergente produzida a partir das células T do sangue do próprio doente.

Apenas dois produtos que usam a tecnologia CAR-T foram aprovados até o momento pela FDA e EMA e comercializados nos EUA e na Europa: o tisagenlecleucel (Kymriah - Novartis) e o axicabtageno ciloleucel (Yescarta), nenhum deles registrado ou comercializado no Brasil.

Diferente do que ocorre com novos medicamentos, o registro de produtos de terapia celular é ainda um desafio no Brasil, pois a Anvisa não dispõe de normativa que possibilite seu registro e a comercialização.

Devido ao potencial de efeitos adversos graves com risco de vida dos pacientes submetidos às terapias com células CAR-T, a aprovação da FDA exige que apenas hospitais e clínicas com certificação especial possam realizá-los. Eles devem comprovar que têm equipes de médicos e de suporte capacitados a cuidar desses eventos graves, bem como que seguem protocolos de avaliação e mitigação de riscos.

Em um estudo americano de "vida real" foram analisados os prontuários de 1.186 adultos e 68 crianças que se submeteram à terapia com células CAR-T entre outubro de 2017 e dezembro de 2018. A mediana de dias de internação foi de 15 dias para adultos e 19 dias para crianças, com mortalidade hospitalar de 4,4% e 7,4%, respectivamente. A re-internação em 30 dias não programada foi de 17,1% e 19,1%, respectivamente para adultos e crianças. Os eventos adversos ocorreram em 2/3 dos doentes, sendo a síndrome de liberação de citocinas (SLC) responsável por 20,7% deles.

Mesmo para as indicações aprovadas em bula pela FDA para a terapia de células CAR-T,

os estudos ainda são preliminares e não permitem o estabelecimento da eficácia no longo prazo. Embora parte dos doentes atinja remissão completa da doença na medula óssea, na fase inicial do tratamento, o clone gerador da doença pode persistir e gerar nova recaída.

Recaídas atribuídas a perda do antígeno em pessoas previamente tratadas com as células CAR-T impulsionam a pesquisa de novos antígenos para servirem de alvos alternativos. Células CAR-T direcionadas simultaneamente a dois ou três antígenos, como CD19, CD22 e CD123, estão em desenvolvimento.

Quanto a outras indicações em oncologia das terapias com células CAR-T, além das já registradas, ainda se encontram em fase inicial de pesquisa.

No Brasil, a terapia com células CAR-T é experimental. Apenas um doente foi tratado até o momento, há poucos meses. Ainda não é possível prever a duração do efeito positivo do tratamento no médio e longo prazos.

As RDC 260/2018 e 214/2018 da ANVISA tratam, respectivamente, da regulação da pesquisa clínica com terapias celulares emergentes, e do licenciamento de Centros de Processamento Celular atendendo às boas práticas de manipulação de produtos celulares no Brasil, o que respalda os nossos pesquisadores a realizar pesquisa relevante aplicada a essa promissora área de inovação.

7 - REFERÊNCIAS

1- Reportagem REVISTA FAPESP. Disponível em:

<http://agencia.fapesp.br/celulas-do-proprio-paciente-sao-usadas-em-tratamento-inovador-contra-o-cancer/31656/>

2- Overview sobre Car T cell therapy- Medscape maio de 2018. Disponível em:

<https://emedicine.medscape.com/article/2500108-overview>

3- Kochenderfer JN *et al.* Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* (2010) 116 (20): 4099-4102. Disponível em:

<https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281931>

4- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.128 p.: il. color.

- 5- Maude SL et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. [N Engl J Med. 2014; 371\(16\):1507-17](#) (ISSN: 1533-4406).
- 6- FDA. Aprovação Kymriah – Tisagenlecleucel. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=The+Bell&utm_campaign=4b5d7dc78c-EMAIL_CAMPAIGN_2017_08_31&utm_term=0_bf115e1d8f-4b5d7dc78c-72448353
- 7- FDA. Bula do Kymriah Tisagenlecleucel: Prescription. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/kymriah-tisagenlecleucel-1000169>
- 8- Schuster SJ; Svoboda et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. [N Engl J Med. 2017; 377\(26\):2545-2554](#) (ISSN: 1533-4406)
- 9- FDA. Aprovação Yescarta- axicabtageno ciloleucel. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma>
- 10- Nelapu S et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. Nature Review 2017, September. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.148>
- 11- Roxanne N. Real World' Data on Costs With CAR-T Cell Therapy. Apresentação em congresso 2019 Transplantation & Cellular Therapy Meeting: Abstract 500, Abstract 501. Presented February 23, 2019. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/910242#vp_1
- 12- Parca RM, Takao MRM, Silva Júnior, JB. Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil. Disponível em: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01078>
- <http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/5234972/Revista+Visa+em+debate+-+Marco+regulatório+para+Produtos+de+Terapia+Emergente+no+Brasil+2018/5299e703-c191-4a5c-88cd-33c323f1d9a3>
- 13- Brasil. Anvisa. Boas práticas de Pesquisa Clínica com produtos de terapias celulares emergentes RDC 214/2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3078078/%281%29RDC_214_2018_.pdf/8acbc5cb-bca6-4725-b9de-da584e3c024a

14- Brasil. Anvisa. Regulação de Pesquisas Clínicas com produtos de terapias celulares emergentes RDC 260/2018. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_260_2018_.pdf/dd889184-bd4a-40ea-ae1c-b93155b20ea1