

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0007704

**IDADE:** 74 anos

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C83.3 - Linfoma não-Hodgkin, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

**PEDIDO DA AÇÃO:** Yescarta® (suspensão de axicabtagene ciloleucel / axi-cel), terapia autóloga com células T anti-CD19 quimérico.

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como alternativa de terapia oncológica de segunda linha, para paciente com recidiva < 12 meses após quimioimunoterapia padrão de primeira linha.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1 - O tratamento é eficaz e recomendado para o caso do paciente? **R.: O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é uma doença clínico-patológica heterogênea. O prognóstico de pacientes com LDGCB recidivado ou refratário após o recebimento da terapia de primeira linha permanece ruim, com a maioria dos pacientes incapazes de receber terapia definitiva com quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco.<sup>2</sup>**

As diretrizes terapêuticas baseiam-se no Índice Internacional de Prognóstico (IPI). O tratamento representa uma nova opção de terapia de segunda linha de altíssimo custo. É utilizada como linha posterior de tratamento oncológico, quando o paciente apresenta recaída precoce ou foi refratário à duas ou mais linhas de terapia sistêmica. A indicação / elegibilidade é individual para cada paciente, devendo ser considerados todos os fatores ligados aos riscos/benefícios da terapia e aos fatores prognósticos ligados ao paciente.

Existem diferentes tipos de resposta ao tratamento. Quando não há

evidências de câncer, isso é chamada resposta completa (RC) ou remissão total. A remissão pode ser de curto prazo (temporário) ou de longo prazo (permanente). Em resposta parcial (RP), o câncer ainda está presente, mas foi reduzido.

Quando o LDGCB retorna após um período de remissão, isso é conhecido como recaída. O objetivo do tratamento após a recaída é recuperar a remissão. Quando o LDGCB persiste e não responde a tratamento, é conhecido como câncer refratário ou resistente. Este câncer pode ser resistente no início do tratamento ou pode se tornar resistente durante o tratamento. O prognóstico do paciente após recorrência / recaída ou doença refratária é muito ruim.

A eficácia do tratamento do LDGCB depende de variáveis clínicas individuais advindas do paciente e de variáveis biológicas inerentes ao tumor. A possibilidade de cura da neoplasia reduz significativamente quando o paciente não responde ao tratamento de primeira linha, como ocorreu no caso concreto.

O Yescarta® possui potencial de cura em pacientes com LDGCB avançado, mesmo em estágio IV, desde que:

- A doença ainda seja CD19-positiva (alvo da CAR-T).
- O paciente esteja em condição clínica estável para receber o tratamento.
- Tenha havido falha a pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento, ou seja, o paciente é refratário ou recidivante.

Nem todos os pacientes se beneficiaram do axi-cel como terapia de segunda linha. As estratégias de tratamento devem ser estratificadas de acordo com a idade, o IPI ajustado à idade e a viabilidade de abordagens de dose intensificada. O prognóstico de um paciente e o potencial de resposta ao tratamento depende das variáveis clínicas e biológicas individuais.

No caso concreto, o paciente é pessoa idosa, com neoplasia avançada, disseminada, recidivada, refratária em atividade, com evolução de 04

anos. Consta que em 29/04/2025 o paciente encontrava-se sintomático, com dor abdominal requerendo analgesia, sensação de plenitude gástrica pós-prandial e perda ponderal de 4 quilos nos últimos dois meses.

Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar real potencial de benefício individual, considerando os riscos e alto custo da tecnologia requerida.

No estudo Zuma-7, a sobrevida global mediana, avaliada como uma análise interina, não foi alcançada no grupo axi-cel e foi de 35,1 meses no grupo de tratamento padrão (razão de risco para morte, 0,73; IC de 95%, 0,53 a 1,01; P = 0,054 [bilateral], significância estatística não alcançada). Na análise interina, a sobrevida global estimada em 2 anos foi de 61% no grupo axi-cel e 52% no grupo de tratamento padrão. No geral, 72 pacientes (40%) no grupo axi-cel e 81 (45%) no grupo de tratamento padrão morreram de qualquer causa; 52 pacientes (29%) no grupo axi-cel e 65 (36%) no grupo de tratamento padrão morreram de doença progressiva.<sup>2</sup>

A diferença na sobrevida global entre os dois grupos não atingiu significância estatística.<sup>2</sup>

A possibilidade de cura depende do tipo de linfoma, da resposta individual ao tratamento e da resposta à quimioimunoterapia padrão. Em alguns casos, o tratamento pode levar à cura, enquanto em outros, pode apenas prolongar a vida.

Por tratar-se de terapia de segunda linha de altíssimo custo (R\$ 2.304.449,73 - suspensão injetável (máximo de 2 x 10<sup>8</sup> células T CAR positivas viáveis em aproximadamente 68 mL) e resposta / potencial benefício dependente de diversas variáveis, sugere-se que a decisão pela elegibilidade / indicação individual do tratamento envolva a participação do corpo técnico prescritor e do corpo técnico regulador do sistema público ou suplementar de saúde, na dependência de qual deles esteja sendo demandado.

2 - Há evidência científica do uso medicamento para casos como o do paciente?

R.: O estudo Zuma-7 mostrou que o axi-cel pode ser uma opção

terapêutica eficaz de segunda linha em pacientes idosos que não apresentam condições coexistentes clinicamente significativas.

A diferença na sobrevida global entre os dois grupos não atingiu significância estatística.<sup>2</sup>

Nem todos os pacientes se beneficiaram do axi-cel como terapia de segunda linha. Aproximadamente 30 a 40% dos pacientes com LDGCB refratário submetido a terapia CAR-T (Yescarta), podem alcançar sobrevida global  $\geq 5$  anos.

O estudo ZUMA-7 apresenta algumas limitações, incluindo a ausência de avaliação da expressão de CD19 em tumores progressivos, a determinação da reexpansão das células-T CAR no sangue durante a progressão, a avaliação ex vivo da função das células-T CAR durante a progressão ou a elucidação dos mecanismos de resistência associados ao tamanho do tumor ou à inflamação. Análises correlacionais adicionais são necessárias para determinar marcadores de durabilidade da resposta e mecanismos de resistência. Dado que ainda não está claro, quais terapias podem ser úteis em pacientes que apresentam recidiva após o uso de axi-cel, esses dados adicionais, **juntamente com resultados reais e ensaios clínicos, podem auxiliar nas decisões de tratamento futuras.**<sup>2</sup>

A conclusão do estudo foi que “Axi-cel parece ser uma alternativa viável a um regime de quimioimunoterapia, quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco para o tratamento de segunda linha de linfoma de grandes células B recidivado ou refratário”.<sup>2</sup>

3 - É considerado urgente o uso do medicamento para a cura ou melhora das condições do paciente? R.: Toda terapia oncológica é considerada como sensível ao tempo “*time-sensitive*”, termo cunhado pela American Heart Association, ou seja, quando indicada, deve ser iniciada o mais precocemente possível.

4 - Quais as consequências de não se iniciar imediatamente com o tratamento para o paciente? R.: Risco de continuidade da progressão da doença. O paciente apresenta neoplasia avançada de tipo agressivo em atividade (4 anos de evolução), com recaída precoce (< 12 meses) confirmada por

biópsia, e refratária à terapia de primeira linha. Os elementos técnicos apresentados não permitem afirmar um real benefício, impacto / modificação no prognóstico do paciente. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos são influenciadas entre outros fatores, pelo estágio clínico, nível de DHL, idade e status funcional do paciente.

5 - Há outro substituto terapêutico do medicamento para o caso do paciente, a exceção daqueles do qual já se valeu? **R.: As opções de tratamento com células T CAR direcionados ao CD19 para LDGCB incluem: axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) e tisagenlecleucel (Kymriah®).**

A Yescarta® é uma nova tecnologia do grupo de medicamentos / produto de terapia avançada. Esses produtos constituem uma categoria especial de tecnologia em saúde, que devem se submeter a uma abordagem diferenciada no que se refere às regras de cobertura e a sua incorporação ao Rol da ANS. Tais terapias inovadoras trazem naturalmente riscos que estão sendo monitorados, ainda parcialmente desconhecidos, além de carecerem de uma rede assistencial constituída que seja capaz de oferecer tais tratamentos com qualidade e segurança em todo o país.

Em resumo, seja para uso ambulatorial ou hospitalar, a cobertura para esses medicamentos especiais classificados como produtos de terapia avançada dependerá sempre da prévia inclusão, no rol de procedimento que verse sobre o tratamento / terapia a ser realizado com cada um desses fármacos em específico.<sup>14</sup>

O paciente é pessoa idosa, com neoplasia avançada, disseminada recidivada e refratária em atividade. O prognóstico de pacientes com linfoma de grandes células B recidivado ou refratário precoce após o recebimento de quimioimunoterapia de primeira linha é ruim.<sup>2</sup>

A terapia com células CAR-T parece ser alternativa viável a um regime de quimioimunoterapia, quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco para o tratamento de segunda linha de linfoma de grandes células B recidivado ou refratário.<sup>2</sup>

**Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar que a indicação da terapia preenche relação de risco-benefício-custo satisfatória e justificável.**

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme a documentação apresentada o paciente em tela iniciou no final do ano de 2021 com quadro de sintomas dispépticos e desconforto abdominal. Na ocasião o paciente foi submetido à propedêutica para esclarecimento diagnóstico, porém, a propedêutica realizada foi inconclusiva.

Consta que o paciente retornou, com queixa de piora dos sintomas abdominais e vômitos, além de perda ponderal de 16 quilos; sendo retomada a propedêutica. Na ocasião o paciente evoluiu com quadro de obstrução intestinal, foi submetido a intervenção cirúrgica de urgência (laparotomia) com ressecção de grande segmento intestinal, retirada de massa retroperitoneal e vários linfonodos da cavidade abdominal. Sendo então, em abril de 2022, estabelecido diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) agressivo, avançado, estadiamento IVB (doença disseminou para fora do sistema linfático - acometimento de duodeno).

O paciente recebeu tratamento padrão de primeira linha com 6 ciclos de R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). O tratamento de 6 ciclos R-CHOP foi concluído em outubro/2022. Reavaliação por PET-CT em novembro/2022 demonstrou involução das adenomegalias hipermetabólicas, exceto pela persistência de dois pequenos linfonodos ligeiramente hipermetabólicos na raiz mesentérica. Em outubro/2023, o paciente foi submetido à reavaliação por exame PET-CT, o exame revelou espessamento granuloso com hipermetabolismo glicolítico moderado (SUV 7,9) em mesentério no mesogastro. O paciente foi rebiopsiado e confirmada a recidiva. Consta que o paciente permaneceu assintomático, sendo novamente submetido à realização de exame PET-CT em outubro/2024, quando foi observado que mantinha massa com leve crescimento.

Em 06/01/2025 o paciente foi novamente submetido a avaliação por PET-CT, sendo evidenciado aumento importante de volume e de metabolismo

(SUV 19,2). Em 02/02/2025 o paciente foi submetido à realização de biópsia dirigida por TC, a qual confirmou tratar-se de linfoma difuso de grandes células B agressivo (centro germinativo K167 95%, coexpressão de MYC e BCL2), refratário à quimioimunoterapia, visto que a recidiva tumoral evidenciada ao PET-CT ocorreu dentro do primeiro ano, após a suspensão dos ciclos de R-CHOP.

Consta que em 29/04/2025 o paciente encontrava-se sintomático, com dor abdominal requerendo analgesia, sensação de plenitude gástrica pós-prandial e perda ponderal de 4 quilos nos últimos dois meses. Foi solicitado novo exame de PET-CT, e liberação imediata de quimioimunoterapia R-Gemox, enquanto aguarda liberação de terapia CAR-T.

Considerando a evolução da doença, foi indicada terapia oncológica autóloga complementar / segunda linha (terapia CAR-T) com o uso de Yescarta® (axicabtageno ciloleucel). A indicação da terapia complementar proposta foi encaminhada ao convênio, porém, houve negativa.

Os **linfomas** são neoplasias do sistema linfático que podem acometer os gânglios, baço, fígado, medula óssea e outros órgãos. O linfoma não Hodgkin é mais comum que o linfoma de Hodgkin. Os linfomas não-Hodgkin (LNH) compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfoide com vários distintos subtipos histológicos (subgrupos divididos primordialmente em tipo agressivo ou indolente) e apresentação clínica variável. Os linfomas não Hodgkin são agrupados de acordo com o tipo de célula linfoide afetada, se linfócitos B ou T.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima 15.120 novos casos por ano de linfomas entre 2023 e 2025. Não há evidência científica de que o rastreamento do linfoma não Hodgkin traga mais benefícios do que riscos e, portanto, até o momento, ele não é recomendado.

Os linfomas não Hodgkin têm crescimento lento e podem demorar anos sem tratamento até causar sintomas. Já os linfomas de Hodgkin costumam ser mais agressivos, tendem a crescer de modo rápido, requerendo tratamento imediato. A manifestação clínica mais comum é o aumento dos gânglios

linfáticos. Outros sintomas incluem febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga, coceira, anemia, (bem como falência da fabricação dos elementos sanguíneos pela medula óssea). Alguns pacientes, no entanto, podem ser assintomáticos ao diagnóstico. Estágio IV é comum no momento do diagnóstico dos linfomas (aproximadamente em 30 - 40% dos casos).

<https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202309/linfomas-conheca-tipos-e-sintomas>

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais frequente de linfomas não-Hodgkin, perfazendo cerca de 40% destes. É uma neoplasia agressiva que apresenta alto índice proliferativo, caracterizada pela heterogeneidade morfológica, imunofenotípica e molecular.

Do ponto de vista clínico, o LDGCB pode ser dividido em grupos de risco de acordo com o número de fatores / critérios de prognóstico que o paciente apresente. Modelos preditivos de estratificação de risco considerando critérios clínico-laboratoriais, vêm sendo estudados / utilizados para classificação de pacientes com linfomas agressivos, incluindo os casos de LDGCB.

O diagnóstico de linfoma não Hodgkin é baseado em uma combinação de informações clínicas, exames físicos, exames laboratoriais. Junto com biópsias e exames de imagem, são utilizados alguns testes que ajudam a determinar características específicas das células dos tecidos examinados pelo patologista, incluindo anormalidades citogenéticas tais como rearranjos nos cromossomos, comuns nos linfomas. Esses testes permitem também realizar estudos de receptores para antígenos específicos nas células linfomatosas, que servem tanto para definir a origem celular, como também para estimar o prognóstico do paciente. Estes testes incluem:

- Imuno-histoquímica - anticorpos são utilizados para distinguir entre tipos de células cancerosas;
- Estudos de Citogenética - determinam alterações genéticas nas células dos linfomas;
- Citometria de Fluxo - as células preparadas na amostra são passadas através de um feixe de laser para análise;

- Estudos de Genética Molecular (Biologia Molecular) - testes altamente sensíveis com DNA e RNA para determinar alterações genéticas específicas nas células cancerosas. Novos testes e procedimentos diagnósticos estão surgindo a partir de trabalhos com a análise do genoma e expressão gênica. e parecem trazer informações importantes no futuro, mas na atualidade ainda são experimentais.

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-nao-hodgkin/versao-para-profissionais-de-saude>

Certas características da doença, como refratariedade primária, um alto Índice Prognóstico Internacional (IPI) ajustado pela idade de segunda linha e lesões genéticas de duplo ou triplo impacto no tumor (rearranjo de *MYC* com *BCL2* ou *BCL6* [ou ambos]), limitam a probabilidade de resposta.<sup>2</sup>

A resposta ao tratamento depende de diversas variáveis. O tratamento dos linfomas não Hodgkin é individualizado e depende de vários fatores, como o tipo específico de linfoma, o estágio da doença, a idade do paciente, seu estado geral de saúde e outras características individuais.

Existem diferentes tipos de resposta ao tratamento. Quando não há evidências de câncer, isso é chamada resposta completa (RC) ou remissão total. A remissão pode ser de curto prazo (temporário) ou de longo prazo (permanente). Em resposta parcial (RP), o câncer ainda está presente, mas foi reduzido.

Quando o LDGCB retorna após um período de remissão, isso é conhecido como recaída. O objetivo do tratamento após a recaída é recuperar a remissão. Quando o LDGCB persiste e não responde a tratamento, é conhecido como câncer refratário ou resistente. Este câncer pode ser resistente no início do tratamento ou pode se tornar resistente durante o tratamento. O prognóstico do paciente após a recorrência / recaída ou doença refratária é muito ruim.

Índice Prognóstico Internacional (IPI) é o modelo preditivo de estratificação de risco, que a partir de dados clínicos e laboratoriais, reflete a

tendência do crescimento tumoral e o potencial invasivo. O primeiro IPI foi criado em 1993, por instituições dos Estados Unidos, Canadá e Europa. Esse IPI foi revisado em 2007 (R-IPI), para a estratificação de pacientes com LDDCB tratados com imunoterapia.

Principais parâmetros considerados na avaliação do IPI: Idade; Estágio Ann Arbor; Status funcional segundo a *Eastern Cooperative Oncology Group Scale* (ECOG); Sintomas B, sítios envolvidos pelo linfoma, número de sítios extranodais envolvidos, tamanho da maior lesão tumoral; Desidrogenase láctica sérica (DHL), albumina sérica e B-2-microglobulina séria.

GRUPO DE RISCO	FATORES DE RISCO (n)	SLP-4 (%)	SLG-4 (%)
<b>Índice Prognóstico Internacional (IPI)</b>			
Baixo	0 ou 1	85	82
Intermediário-baixo	2	80	81
Intermediário-alto	3	57	49
Alto	4 ou 5	51	59
<b>Índice Prognóstico Internacional revisado (R-IPI)</b>			
Muito bom	0	94	94
Bom	1 ou 2	80	79
Ruim	3 ou 4 ou 5	53	55

FONTE: Sehn et al., 2007.<sup>25</sup>

IPI: Índice Prognóstico Internacional; R-IPI: Índice Prognóstico Internacional revisado; SLG-4: sobrevida livre global em 4 anos; SLP-4: sobrevida livre de progressão em 4 anos.

Soma-se um ponto para cada fator de risco presente: idade > 80 anos; estágio Ann Arbor III/IV; > 1 sítio extranodal envolvido; ECOG ≥ 2; e DHL sérica elevada.

Figura 1: IPI e R-IPI.

A escala de performance PS-ECOG, elaborada por Oken et al junto ao Eastern Cooperative Oncology Group, avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente. A avaliação da capacidade funcional do idoso oncológico pode permitir a compreensão de fatores que vão além da idade cronológica, tais como expectativa e qualidade de vida, riscos e benefícios de tratamentos.

No entanto, a avaliação isolada do PS-ECOG não informa completamente a gama de problemas que o paciente idoso oncológico pode ter, havendo necessidade de se investigar outros domínios da avaliação

geriátrica ampla, como por exemplo a presença da dependência funcional, das comorbidades, da polifarmácia, da desnutrição, da disfunção cognitiva e da depressão. E, ainda, questões relacionadas ao suporte social e às síndromes geriátricas.

GRAUS	DESCRIÇÃO
0	Completamente ativo, sem restrições
1	Restrito para atividades extenuantes, acompanhamento ambulatorial
2	Capaz de realizar atividades de autocuidado, incapaz de realizar atividades laborais, acompanhamento ambulatorial, <50% do dia acamado
3	Capacidade limitada de realizar atividades de autocuidado, ≥50% do dia confinado à cama ou cadeira
4	Completamente incapacitado, totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Óbito

Figura 2: Escala de Performance / PS-ÉCOG

Geralmente, uma abordagem terapêutica multifacetada é empregada, combinando diferentes modalidades de tratamento. As opções de tratamento comuns para linfomas não Hodgkin incluem:

- **Quimioterapia:** A quimioterapia é a base do tratamento para a maioria dos linfomas não Hodgkin. Ela envolve o uso de medicamentos neoplásicos que são administrados por via oral, intravenosa ou intratecal (no espaço ao redor do líquido cefalorraquidiano). Diferentes regimes de quimioterapia são utilizados, dependendo do tipo e estágio do linfoma.
- **Radioterapia:** Pode ser usada como tratamento principal em alguns casos de linfoma localizado ou como terapia complementar após a quimioterapia para áreas específicas de doença residual.
- **Imunoterapia:** A imunoterapia é uma forma de tratamento que estimula o sistema imunológico do paciente a reconhecer e atacar as células linfomatosas. Anticorpos monoclonais, como rituximabe, são frequentemente utilizados no tratamento de linfomas não Hodgkin de células B.
- **Terapia alvo específica:** Certos linfomas não Hodgkin apresentam alterações genéticas ou moleculares específicas. A terapia direcionada utiliza

medicamentos que visam diretamente essas alterações, bloqueando os sinais de crescimento das células neoplásicas.

- **Transplante de células-tronco:** Em alguns casos, especialmente em linfomas de alto risco ou recidivados, o transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado. Nesse procedimento, células-tronco saudáveis são coletadas do próprio paciente antes do tratamento intensivo, e depois reinfundidas após a quimioterapia de alta dose.
- **Acompanhamento e suporte:** Durante e após o tratamento, o acompanhamento cuidadoso do paciente é essencial. Isso pode incluir exames de imagem regulares, testes laboratoriais e consultas médicas para avaliar a resposta ao tratamento, monitorar efeitos colaterais e detectar possíveis recidivas precocemente. Além disso, o suporte psicossocial, nutricional e cuidados paliativos devem ser oferecidos para melhorar a qualidade de vida do paciente.

É importante ressaltar que o tratamento dos linfomas não Hodgkin é altamente especializado e deve ser realizado por uma equipe médica experiente, incluindo hematologistas, oncologistas e outros profissionais de saúde especializados nesse tipo de câncer. Cada caso deve ser cuidadosamente avaliado e o plano de tratamento deve ser personalizado para atender às necessidades individuais de cada paciente (relação benefício-risco-custo).

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-nao-hodgkin/versao-para-profissionais-de-saude>

O tratamento padrão de primeira linha do LDGCB consiste em quimioterapia, associada a um anticorpo monoclonal, como por exemplo o esquema R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona ou Pola-R-CHP: polatuzumabe vedotina-piiq, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona. O tratamento padrão de segunda linha no cenário curativo para pacientes com linfoma de grandes células B recidivado ou refratário é a quimioterapia em altas doses com transplante

autólogo de células-tronco se a doença for responsiva à quimioimunoterapia de resgate.<sup>2</sup>

As **terapias celulares emergentes** dividem-se em: terapias celulares avançadas, terapias gênicas e terapias obtidas a partir de células e produtos de engenharia de tecidos.

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 redefinirá o alvo contra o qual esses linfócitos passarão a exercer atividade citotóxica. Uma vez expandidas em laboratório, essas células modificadas são reinfundidas no paciente com o objetivo de eliminar, pela ação do Linfócito T, aquelas células tumorais específicas.<sup>3</sup>

A Yescarta® possui registro na ANVISA desde 25 de outubro de 2022. Os medicamentos especiais do grupo “Produto de Terapia Avançada” obtêm aprovação do registro em caráter condicional, trazendo uma série de compromissos por parte do detentor da tecnologia. Mesmo para as indicações aprovadas em bula para a terapia com células CAR-T, os estudos ainda são considerados preliminares e não permitem afirmar o estabelecimento da eficácia no longo prazo.

A **Yescarta®** (axicabtageno ciloleucel) é uma suspensão injetável para uso intravenoso exclusivo em adulto autólogo, (contendo o máximo de  $2 \times 10^8$  células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL). É a segunda terapia genética aprovada em 2017 pela FDA nos Estados Unidos. As células CAR-T são células geneticamente modificadas para uso clínico comercial, sendo aplicadas no tratamento de linfomas de células B. Tem indicação de bula aprovada pela ANVISA para o tratamento de:

- Pacientes adultos com linfoma de grandes células B refratário à quimioimunoterapia de primeira linha ou que recidivou dentro de 12 meses da quimioimunoterapia de primeira linha.
- Pacientes adultos com linfoma de grandes células B recidivante ou refratário

após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário de grandes células B mediastinal, linfoma de alto grau de células B e LDGCB decorrente de linfoma folicular.

- Pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

**A bula da Yescarta® não define nenhum critério específico de elegibilidade, além do número de linhas anteriores de tratamento, mas a experiência prática até então tem demonstrado, que a seleção adequada dos pacientes é uma etapa crucial para se obter resultados bem-sucedidos com a terapia celular CAR-T. Existe uma tendência de menores taxas de resposta e duração de resposta para pacientes que não atendem aos critérios originais de elegibilidade dos estudos clínicos que levaram a aprovação do produto de terapia avançada.**

Yescarta® é um gênero de imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas (CAR-T cells – Células T com Receptores Quiméricos de Antígenos) dirigidas para o CD19. Os estudos iniciais relacionados à terapia com células CAR-T selecionaram o CD19 como o antígeno alvo. 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 tumoral.

A Yescarta® é um produto de terapia gênica ex vivo. Na terapia gênica ex vivo, o processo de introdução do gene-alvo por meio de vetores, é realizado em laboratório em células específicas para promover sua modificação genética e, posteriormente, é formulado um produto com suspensão destas células modificadas que serão então administradas ao paciente.

As células CAR-T são células produzidas em laboratório derivadas de células importantes do nosso sistema de defesa, as células T. Após a coleta das células T do paciente, através de um procedimento chamado de aférese,

as células T são modificadas em laboratório para dar origem às células CAR-T. Após o processo de modificação, as células CAR-T são multiplicadas até uma dose adequada para o peso do paciente. **É uma abordagem tecnológica inovadora de altíssimo custo, que requer desenvolvimento e monitoramento complexos.**

As células CAR-T de segunda e terceira geração possuem sinais de co-estimulação, melhorando a capacidade da célula 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*. As células CAR-T são infundidas no doente geralmente 2 - 14 dias após a depleção de linfócitos induzida por quimioterapia.<sup>3</sup>

As células CAR-T ligam-se a células cancerígenas e células B normais com expressão de CD-19. Estudos demonstraram que após o envolvimento de células CAR-T anti-CD19 com células-alvo expressando CD19, os domínios co-estimulatórios CD28 e CD3-zeta ativam cascatas de sinalização *downstream* que levam à ativação de células T, proliferação, aquisição de funções efetoras e secreção de citocinas inflamatórias e quimiocinas. Esta sequência de eventos leva à morte de células normais e neoplásicas expressando CD19. Como as células B normais também são destruídas pelas células CAR-T, os pacientes têm alto risco de desenvolver infecções e precisam receber reposição de imunoglobulinas, enquanto persistir a aplasia.

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. A incidência de toxicidade neurológica nos relatos de pesquisa publicados variou de 0% a 50%. Ainda, as complicações neurológicas podem ocorrer independentemente da SLC, o que sugere que a toxicidade neurológica resulta de um mecanismo diferente.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

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).<sup>3</sup>

As terapias com células CAR-T são um procedimento de grande complexidade, pois, é a utilização de um medicamento novo ainda sob estudos. Ou seja, é uma terapia celular emergente, produzida a partir das células-T do sangue do próprio paciente, que estão associadas à possibilidade de efeitos colaterais graves, que por si só, põem a vida do paciente em risco, além do altíssimo custo.

*A presença de doença mal controlada que requer terapia ponte, de marcadores de proliferação celular ou de inflamação elevados (como lactato desidrogenase - DHL, ferritina e proteína C reativa), de alta carga tumoral com envolvimento extranodal extenso, ou grande volume tumoral metabólico, impacta negativamente os resultados do tratamento com células CAR-T nos Linfomas não Hodgkin B.*

O Estudo Zuma-7 patrocinado pelo fabricante, avaliou em uma população de pacientes com linfoma de grandes células B recidivado ou refratário precoce que receberam axicabtagene ciloleucel (axi-cel), uma terapia autóloga com células T anti-CD19 quimérico receptoras de antígeno, como tratamento de segunda linha ou ou tratamento padrão. Um total de 359 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber axi-cel (180 pacientes) ou tratamento padrão (179 pacientes).

O estudo avaliou se a terapia com Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) melhoraria o resultado clínico em comparação com a terapia padrão de segunda linha em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado precoce (< 12 meses) / refratário.

O desfecho primário do estudo Zuma-7 foi a sobrevida livre de eventos, Uma análise interina, a sobrevida global estimada em 2 anos foi de 61% no

grupo axi-cel e 52% no grupo de tratamento padrão. A diferença na sobrevida global entre os dois grupos não atingiu significância estatística.<sup>2</sup>

Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 91% dos pacientes que receberam axi-cel e em 83% daqueles que receberam tratamento padrão. Entre os pacientes que receberam axi-cel, a síndrome de liberação de citocinas de grau 3 ou superior ocorreu em 6% e eventos neurológicos de grau 3 ou superior em 21%. Não houve óbitos relacionados à síndrome de liberação de citocinas ou eventos neurológicos.

**Critério importante para seleção de pacientes candidatos à terapia CAR-T, é que o paciente deve apresentar capacidade de tolerar a terapia de condicionamento antes da infusão das células CAR-T. A melhor resposta possível e o prognóstico devem prever um ganho real com expectativa de vida de qualidade suficiente para que o tratamento oncológico proposto se justifique (custo/efetividade/benefício). O medicamento requerido apresenta altíssimo custo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.**

Faz-se necessário ressaltar que a nota técnica tem por finalidade responder de forma preliminar a uma questão clínica sobre potenciais efeitos de uma tecnologia em saúde, para uma determinada condição. Para tanto, é realizada análise documental, dos fundamentos científicos e avaliação em tese da questão posta. Portanto, a conclusão “favorável” ou “desfavorável” diz respeito tão somente às evidências científicas atualizadas sobre a metodologia em foco e à indicação do seu custeio pelo poder público ou saúde suplementar, levando em consideração as opções disponíveis.

A afirmação de imprescindibilidade ou não de determinado tratamento em detrimento de outro, requer avaliação completa individualizada contextualizada. Caso o juízo entender necessária uma avaliação complementar no decorrer do processo, há a possibilidade / indicação de realização de perícia médica.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Estudo da eficácia do Axicabtagene Ciloleucel em comparação com a terapia

padrão em pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário (ZUMA-7). Última atualização publicada em 24/12/2024.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391466>

2) Axicabtagene Ciloleucel como terapia de segunda linha para linfoma de grandes células B. Publicado em 11 de dezembro de 2021. N. Engl. J. Med. 2022; 386:640-654. Vol. 386 N. 7. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133>

3) Nota Informativa Sobre Terapias com Células CAR-T. 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. CNJ.

[https://www.tjpi.jus.br/portaltjpi/wp-](https://www.tjpi.jus.br/portaltjpi/wp-content/uploads/2020/02/PTC_CelulasCAR_T_v3_Final._17.02.20.pdf)

[content/uploads/2020/02/PTC\\_CelulasCAR\\_T\\_v3\\_Final.\\_17.02.20.pdf](https://www.tjpi.jus.br/portaltjpi/wp-content/uploads/2020/02/PTC_CelulasCAR_T_v3_Final._17.02.20.pdf)

4) Sobrevivência com Axicabtagene Ciloleucel em Linfoma de Grandes Células B. Publicado em 5 de junho de 2023. N. Engl. J. Med. 2023; 389: 148-157. VOL.389 Nº 2\_ DOI: 10.1056/NEJMoa2301665.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301665>

5) Resultados relatados por pacientes no ZUMA-7, um estudo de fase 3 de axicabtagene ciloleucel em linfoma de grandes células B de segunda linha. Ensaio Clínico. Sangue. 24 de novembro de 2022;140(21):2248-2260.

doi: 10.1182/blood.2022015478.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35839452/>

6) Difuse Large B-Cell Lymphomas.

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nhl-diffuse-patient.pdf>

7) Linfoma não-Hodgkin. Sociedade Brasileira de Oncologia.

[https://www.sboc.org.br/app/webroot/guia-pratico/guia35.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.sboc.org.br/app/webroot/guia-pratico/guia35.pdf?utm_source=chatgpt.com)

8) Linfoma não Hodgkin. Versão para profissionais. INCA.

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-nao-hodgkin/versao-para-profissionais-de-saude>

9) Linfoma difuso de grandes células B: Qual é o melhor tratamento?

<https://site.abto.org.br/linfoma-difuso-de-grandes-celulas-b-qual-e-o-melhor-tratamento/>

10) Portaria Nº 956, de 26 de setembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. Ministério da Saúde.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/l/linfoma-difuso-de-grandes-celulas-b/view>

11) Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B. Hallack Neto AE et al. Rev. bras. hematol. Hemoter. 2006;28(4):296-300.

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rhD6SgV59Wyr5DBTgSyBmKQ/>

12) Detecção Precoce do Câncer. Ministério da Saúde. INCA. 2021.

[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf)

13) Associação Portuguesa Contra a Leucemia. Linfoma Difuso de Grandes células B.

<https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/linfoma/linfoma-difuso-de-grandes-celulas>

14) Nota Técnica Nº 3/2023/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO. Processo Nº: 33910.002818/2023-58. SEI/ANS – 25982481. Agência Nacional de Saúde Suplementar.

15) Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. III: Terapia celular com CAR-T anti-CD19 para pacientes com linfoma não-Hodgkin. Agosto/2021.

<https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/08/III.-Terapia-com-celulas-T-CAR-para-pacientes-portadores-de-Linfoma-nao-Hodgkin-CD19-1.pdf>

**16)** Linfoma de Células B de Alto Grau com Rearranjo de MYC, BCL2 E/OU BCL6 – Revisão da Literatura. Residência Médica de Hematologia e Hemoterapia. Natália Laso Fonseca. INCA. Ministério da Saúde. 2018.

<https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/11473/1/TCC.pdf>

17) Avaliação da capacidade funcional do paciente oncogeriátrico hospitalizado. Rev Pan-Amaz Saúde. v.5 n.4. Ananindeua dez. 2014.

<http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232014000400005>

<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v5n4/v5n4a05.pdf>

18) Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo CMED. Esta lista contém os preços máximos permitidos para comercialização de medicamentos entre fabricantes de medicamentos, distribuidores, e a população em geral. O preço fábrica, denominado PF nesta lista, é o preço a ser praticado entre as fábricas e distribuidores e farmácias. O preço máximo ao consumidor, denominado PMC nesta lista, é o preço a ser praticado na comercialização entre farmácias e o consumidor final, alíquota de ICMS 18% no Estado de Minas Gérias. R\$ 2.304.449,73 = 1,0 a 2,0 X 10E6 CELS T-CAR Positivas/KG suspensão injetável IV CASSETE ALU BOLS. Publicada em 09/05/2025.

[file:///C:/Users/f0263285/Downloads/pdf\\_conformidade\\_site\\_20250509\\_101353847.pdf](file:///C:/Users/f0263285/Downloads/pdf_conformidade_site_20250509_101353847.pdf)

19) Rótulo: Yescarta® - suspensão de axicabtagene ciloleucel.

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9b70606e-b99c-4272-a0f1-b5523cce0c59>

20) Linfomas difusos de grandes células B. NCCN. Guidelines para pacientes. 2025.

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/DLBCL-esl-patient.pdf>

### **V – DATA:**

29/05/2025

NATJUS – TJMG