

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 20ª Câmara Cível

**COMARCA:** Segunda Instância

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005165

**IDADE:** 65 anos

**Sexo:** feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C83.3, C83.1

**PEDIDO DA AÇÃO:** Yescarta® (axicabtageno ciloleucel), terapia oncológica paliativa com células CAR-T anti-CD19.

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapia de terceira linha, para o tratamento paliativo de linfoma B de alto grau (SOE), recidivado e refratário.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1 – O tratamento solicitado é eficaz e considerado recomendado para o caso da paciente? **R.: As diretrizes terapêuticas baseiam-se no Índice Internacional de Prognóstico (IPI). O tratamento representa uma nova opção de terapia paliativa de altíssimo custo, ainda sob estudos, chamada de “Produto de Terapia Avançada”. É utilizada como linha posterior de tratamento oncológico, quando o paciente 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.**

O resultado almejado (aumento de sobrevida livre de eventos) e seu real impacto sobre o prognóstico dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B, submetidos à terapia CAR-T com o uso de axicabtagene ciloleucel, ainda são incertos, devido à imaturidade das evidências disponíveis.

No caso em tela, a paciente apresenta comorbidades (fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida), além da persistência de citopenia, os quais são fatores considerados

desfavoráveis à elegibilidade para o tratamento paliativo requerido.

Por tratar-se de terapia paliativa de altíssimo custo (R\$ 2.036.669,38)<sup>9</sup>, sugere-se que a decisão pela elegibilidade / indicação 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 (eficácia, eficiência, efetividade e segurança) do uso medicamento para casos como o da paciente? **R.: Até o momento existem algumas lacunas na evidência sobre o uso do axicabtagene ciloleucel, entre elas podem ser citadas: a ausência de dados que comparem diretamente o axicabtagene ciloleucel com outros tratamentos utilizados no linfoma recidivado / refratário de grandes células B; a ausência de dados de eficácia e segurança a longo prazo; a falta de resultados relatados pelos pacientes, como qualidade de vida relacionada à saúde; e a falta de dados sobre hospitalização (por exemplo, readmissão hospitalar, tempo de internação, admissão na UTI), falta de evidências de eficácia e segurança entre pacientes mais velhos ou menos estáveis.**

A equipe de pesquisadores da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto e do Instituto Butantan iniciou estudos clínicos controlados com as chamadas “células CAR-T”. Os estudos estão em fase clínica inicial (Fase 1/2). O objetivo é avaliar a segurança e a eficácia no tratamento de pacientes com leucemia linfóide aguda B e linfoma não Hodgkin B, recidivados e refratários. O ensaio clínico controlado, aprovado pela Anvisa, é fundamental para verificar se o tratamento é realmente eficaz, seguro e de qualidade para a toda a população.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-autoriza-pesquisa-clinica-com-celulas-201ccar-2013-t201d-no-brasil>

3 – O uso do medicamento para o caso da paciente é considerado experimental? **R.: Não, porém, trata-se de terapia inovadora de altíssimo custo e de caráter paliativo, ainda sob estudos de eficácia e segurança**

para a população geral a longo prazo. Ainda não é possível prever / afirmar a duração do potencial efeito do tratamento sobre o aumento de sobrevida livre de progressão / eventos no médio e longo prazo.

Ainda é necessário um acompanhamento a longo prazo, com dados comparativos e experiência clínica para compreender completamente o perfil risco/benefício/custo do axicabtagene ciloleucel, e o seu lugar na terapia paliativa do linfoma difuso recidivado/refratário de grandes células B.

4 - O uso do medicamento para o caso da paciente é considerado *off label*?

**R.: Não.**

5 – O tratamento é considerado urgente para a cura ou melhora das condições da paciente? **R.: A paciente apresenta neoplasia disseminada recidivada / refratária em atividade, sem possibilidade de cura com a terapia específica requerida ou qualquer outra alternativa terapêutica paliativa existente no momento.**

A paciente apresenta fatores de risco contrários à elegibilidade para terapia de altíssimo custo, ainda sob estudos complementares. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar relação justificável / satisfatória de risco/benefício/custo. O maior benefício que pode ser alcançado com o tratamento requerido é o aumento de sobrevida livre de eventos.

6 – Quais as consequências, para o quadro de saúde da paciente, da não concessão do medicamento, de forma imediata? **R.: A paciente apresenta neoplasia agressiva em atividade, recidivada e refratária, sem possibilidade de cura com a terapia específica requerida, ou qualquer outra alternativa terapêutica paliativa existente. A evidência científica atual disponível, não permite afirmar se há um real impacto / modificação no prognóstico de pacientes que recebam tratamento paliativo com o uso da terapia requerida. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos são influenciadas entre outros fatores, pelo estágio clínico, DHL e o status funcional da paciente. Não foi informado**

**o valor de DHL da paciente.**

7 – O tratamento é considerado imprescindível para a cura ou melhora das condições da paciente? **R.: O tratamento possui caráter paliativo, portanto, não há expectativa de cura. Trata-se de paciente idosa, que tem comorbidades associadas (fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida), em anticoagulação contínua, apresentando neutropenia e plaquetopenia persistentes. A mesma possui alto risco para a ocorrência dos eventos adversos graves da terapia requerida, Yescarta®. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar que a indicação da terapia preenche relação de risco-benefício-custo satisfatória e justificável.**

8 – Considerando os tratamentos aos quais a paciente já se submeteu (primeira linha: 6 ciclos de R-CHOP, radioterapia (total de 30Gy em 15 frações e boost de 40Gy em 20 frações em doença residual) local em área linfadenomegalia bulky prévia como terapia de consolidação; e segunda linha: R-GDP, 4 ciclos de R-Gemox), há outro substituto terapêutico do medicamento para seu caso? **R.: Não. A paciente apresenta neoplasia disseminada recidivada e refratária, com doença em atividade, sem possibilidade de cura com a terapia específica requerida, ou com qualquer outra alternativa terapêutica paliativa existente. A terapia paliativa de terceira linha requerida, ainda está sob estudo de eficácia e segurança a médio e longo prazo para a população geral.**

9 – O medicamento tem registro na ANVISA? **R.: Sim, desde 25 de outubro de 2022. Os medicamentos especiais em “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.**

10 – O medicamento consta Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar da ANS? **R.: Não. Esses medicamentos / produto de terapia**

avançada, 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 que são, 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. (1)

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

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de linfoma não Hodgkin de alto grau, padrão difuso (linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), subtipo não centro germinativo, estabelecido em 02/03/2022, estadiamento IIA.

A paciente foi inicialmente submetida a primeira linha de tratamento no período de 18/03/2022 a 01/07/2022, e em exame de PET-CT realizado em 25/07/2022 foi considerado que obteve remissão completa, sendo, no entanto, em seguida submetida à radioterapia de doença residual, como terapia de consolidação.

Em junho de 2023 a paciente apresentou recidiva precoce. Exame de avaliação identificou lesões em parede torácica à direita e em região para-esternal, com os mesmos padrões histológicos do diagnóstico. A paciente foi então submetida a terapia de segunda linha com R-GDP, devido ao fato de ter sido considerada potencialmente elegível ao transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas (TMO auto), apesar das morbidades existentes.

Após o primeiro ciclo, a paciente evoluiu com toxicidade hematológica e melena, sendo então optado por modificar o tratamento para R-Gemox, ainda assim, ocorreu atraso no quarto ciclo devido à citopenias. Avaliação

realizada com exame PET-CT após o tratamento de resgate evidenciou refratariedade, o exame mostrou a presença de sinais de doença em atividade: lesões hipermetabólicas em linfonodos supradiaphragmáticos comprometendo as cadeias axilar e infraescapular direita, alta carga tumoral.

Consta ainda que a paciente apresentava status funcional ECOG 1, além de história de cirurgia bariátrica, fibrilação atrial em anticoagulação e insuficiência cardíaca sem etiologia definida, com fração de ejeção reduzida, clinicamente controlada.

Exame de PET-CT realizado em 20/12/2023, após o sexto ciclo da segunda linha da terapia de resgate, mostrou hiper captação em linfonodos suopradiaphragmáticos: axilar direita, cadeia torácica interna pré-vascular, cadeia torácica direita. Este achado, sugere progressão da doença, devido ao aumento dos linfonodos intratorácicos na vigência de tratamento de segunda linha.

Consta em outro relatório, que em 28/12/2023 a paciente estava bem clinicamente, com status funcional ECOG zero, porém, com intolerância hematológica à quimioterapia, persistindo com contagem reduzida de plaquetas menor que  $100.000/mm^3$ . Foi também ressaltada a necessidade de avaliação da relação de risco / benefício da interrupção da terapia ponte, para a coleta de células, devido a doença estar em atividade, com orientação de acompanhamento semanal, pois, o cenário clínico é considerado urgência.

Diante da evolução / progressão da doença em atividade, e a refratariedade à terapia de resgate, foi proposto tratamento com células CAR-T anti-CD19, com indicação de iniciar terapia ponte, e antes da infusão das células CAR-T, reavaliar carga tumoral pelo ELEVADO risco de síndrome de liberação de citocinas (SLC), sendo sugerida profilaxia ou intervenção precoce. Também foi indicada profilaxia primária para neurotoxicidade ligada às células imunes.

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 linfóide com distintos subtipos histológicos (subgrupos divididos primordialmente em tipo agressivo ou indolente) e apresentação clínica variável.

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o tipo 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.

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 LDGCB tratados com imunoterapia.

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>35</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.

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.

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-ECOG

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. (2)

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

Avaliação realizada em 11 de agosto de 2020, com acompanhamento mediano de 51,1 meses de estudo, a sobrevida global (SG) mediana foi de 25,8 meses e a taxa de SG em 4 anos foi de 44%. A mediana de sobrevida livre de eventos (EFS) em pacientes tratados com axi-cel foi de 5,7 meses, com taxa de EFS em 12 meses de 43% (IC de 95%, 33-52) e em 24 meses de 38% (IC de 95%, 28-47).<sup>(5)</sup>

Em síntese, os resultados atualizados com  $\geq 5$  anos de acompanhamento do estudo Zuma-1 suportam o uso de sobrevida livre de eventos (EFS) como *endpoint* substituto de sobrevida global em pacientes com linfoma de grandes células B, tratados com Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel). “Nesta análise de sobrevida de longo prazo do ZUMA-1 com  $\geq 4$  anos de acompanhamento, axi-cel demonstrou maior sobrevida em pacientes sem eventos de EFS no mês 12 e no mês 24, versus pacientes com eventos nesses períodos. Esses dados suportam o uso de EFS como endpoint substituto para OS de longo prazo em LBCL refratário”, concluem os autores.<sup>(5)</sup>

Yescarta® (axicabtageno ciloleucel), é uma suspensão injetável para

uso intravenoso exclusivo em adulto autólogo, (contendo máximo de  $2 \times 10^8$  células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL). Possui indicação de bula restrita para o tratamento de:

#### Linfomas de Grandes Células B

- Pacientes adultos com linfoma de células B refratários à quimioimunoterapia de primeira linha, ou com recidiva dentro de 12 meses da primeira linha de quimioimunoterapia.
- Pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau (LCBAG) e LDGCB surgindo de linfoma folicular.

#### Linfoma Folicular

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

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.

O 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>(2)</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 efectoras 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>(2)</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>(2)</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>(2)</sup>

As terapias com células CAR-T são um procedimento de grande complexidade, pois, não 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.

Não ficou claro no estudo Zuma-1, como os eventos adversos (EAs) foram relatados durante todo o estudo. O protocolo afirma que os EAs foram registrados desde o momento da infusão de axicabtagene ciloleucel até três meses; no entanto, após três meses, apenas EAGs direcionados foram relatados (por exemplo, eventos neurológicos, eventos hematológicos, infecções, doenças autoimunes e malignidades secundárias). Portanto, é difícil determinar se os EAs relatados na análise de 24 meses capturaram totalmente todas as categorias de EAs. Assim, os EAs relatados na análise de 24 meses podem não refletir todos os efeitos adversos a longo prazo que os pacientes podem apresentar com o uso de axicabtagene ciloleucel.

Os eventos adversos mais comuns relatados no estudo Zuma-1 fase II, foram de grau 3 ou superior durante o tratamento: neutropenia (em 78% dos pacientes), anemia (em 43%) e trombocitopenia (em 38%). Síndrome de liberação de citocinas de grau 3 ou superior e eventos neurológicos ocorreram em 13% e 28% dos pacientes, respectivamente. Tanto a síndrome de liberação de citocinas (SLC), quanto as toxicidades neurológicas podem ser

fatais ou potencialmente fatais.

A qualidade de vida relacionada com a saúde também não foi medida na fase I e na fase II (coorte I e coorte II) do estudo ZUMA-1, o que é recomendado pela FDA, como um indicador mais direto do benefício clínico dos medicamentos contra o cancer.

A principal limitação do estudo ZUMA-1 foi a ausência de um comparador ou grupo de controle com o qual os benefícios e danos do tratamento do axicabtagene ciloleucel possam ser comparados. Na ausência de um estudo comparativo direto, as comparações indiretas do tratamento foram realizadas pelo próprio fabricante para avaliar os benefícios relativos do tratamento do axicabtagene ciloleucel em comparação com outros comparadores relevantes. No entanto, devido às inúmeras limitações críticas que foram identificadas, os benefícios potenciais do axicabtagene ciloleucel em comparação com a quimioterapia de resgate ou outro representante da terapia CAR-T, por exemplo o tisagenlecleucel permanecem obscuros.

Uma outra importante fragilidade / limitação do estudo ZUMA-1 é que alguns dos critérios de inclusão e exclusão que foram utilizados, podem ter contribuído para a seleção de um grupo de pacientes inerentemente mais estável clinicamente, o que, por sua vez, poderia influenciar os resultados do estudo e a interpretação dos resultados. Por exemplo, o critério de inclusão de um status de desempenho ECOG igual a zero ou um, pode ter influenciado a seleção em direção a pacientes mais estáveis, em comparação com pacientes com um status de desempenho ECOG igual ou superior a dois. Não está claro se os resultados do ZUMA-1 são generalizáveis para pacientes com status de desempenho ECOG igual ou superior a dois, devido à sua exclusão da população do estudo. Como tal, a segurança e eficácia do axicabtagene ciloleucel nesta população permanecem em grande parte desconhecidas.

A censura dos pacientes também não foi aplicada de forma consistente ao longo das análises e pode potencialmente distorcer os resultados do estudo Zuma-1, levando a estimativas mais favoráveis do efeito do tratamento associado ao axicabtagene ciloleucel. A sobrevida global (OS)

não foi censurada por tratamentos adicionais (ou seja, quimioterapia, TCT alogênico durante a resposta ou após recidiva do axicabtagene ciloleucel e retratamento com axicabtagene ciloleucel. Isto pode potencialmente distorcer o efeito estimado do tratamento, produzindo um resultado mais favorável para o axicabtagene ciloleucel.

No estudo Zuma-1 as informações sobre o fornecimento de tratamento adicional não foram suficientemente claras para avaliar a magnitude do impacto da terapia adicional na sobrevida global (por exemplo, se a quimioterapia foi administrada durante a resposta ou após uma recaída, o que aconteceu aos pacientes após receberem a terapia adicional). A censura para transplante alogênico diferiu entre as análises, tornando desafiadoras as comparações entre os limites de dados. Na análise primária, a duração da resposta (DOR) e a sobrevida livre de eventos (EFS) utilizando avaliações da doença pelo IRC, não foram censurados para o transplante alogênico recebido durante a resposta. Isto pode potencialmente distorcer os resultados a favor do axicabtagene ciloleucel. Na análise de 24 meses, a DOR e a EFS foram censurados para transplante alogênico recebido durante a resposta (de acordo com o plano de análise estatística), dando uma indicação mais precisa do efeito do axicabtagene ciloleucel.

As terapias celulares emergentes, no caso específico a terapia com o uso de células CAR-T, representam uma alternativa de tratamento paliativo para neoplasias malignas de células B refratárias ou recidivadas, atualmente consideradas incuráveis. Porém, assim como para outras terapias inovadoras, o elevadíssimo custo é uma barreira significativa à adoção generalizada não criteriosa / individualizada da tecnologia, principalmente porque o tratamento possui caráter paliativo, não é um tratamento com expectativa de cura.

A bula do 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.

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.

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 paciente teve indicação de iniciar terapia ponte**, com orientação de reavaliação da carga tumoral, em virtude do elevado risco de SLC, e devido ao fato da doença estar em atividade, faz-se necessário avaliar o risco-benefício da interrupção da terapia ponte que fora indicada.

Considerando a tendência personalizada no tratamento das neoplasias, é importante considerar que os eventos adversos com o uso do axicabtagene ciloleucel foram comuns, com **todos os pacientes** do estudo ZUMA-1 apresentando pelo menos um evento adverso, sendo a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), atoxicidade neurológica e a aplasia de células B os eventos mais graves.

A paciente em tela apresenta alto risco para a ocorrência desses eventos adversos graves (comorbidades e persistência de citopenia). Função cardíaca adequada, é um importante critério de elegibilidade. A paciente apresenta diagnóstico de fibrilação atrial em anticoagulação e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, tais fatores falam contrariamente a elegibilidade.

Os reais benefícios / resultados esperados da terapia CAR-T com o uso de axicabtagene ciloleucel para o linfoma difuso de grandes células B

ainda são incertos e dependentes de seleção criteriosa / adequada, devido à imaturidade das evidências disponíveis. Além do fato de que os estudos têm um número limitado de pacientes, o que pode afetar a precisão dos resultados do tratamento de pacientes com neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias.

Portanto, ainda é necessário um acompanhamento a longo prazo, com dados comparativos e experiência clínica para compreender completamente o perfil risco-benefício-custo do axicabtagene ciloleucel, e o seu lugar na terapia paliativa do linfoma difuso recidivado/refratário de grandes células B.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

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

2) 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-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)

3) Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. The New England Journal of Medicine. Ensaio Clínico. 28 de dezembro de 2017;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.

Downloaded from nejm.org on February 28, 2024. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1708566?articleTools=true>

4) Revisão clínica sistemática feita em 2019, contem os dados do estudo até os 24 meses de acompanhamento Axicabtagene Ciloleucel para Linfoma de Grandes Células B: Relatório Clínico. Relatório de uso ideal do CADTH, nº 9.1c. Ottawa (ON): [Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde](#) , 2019 agosto.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551998/>

5) ZUMA1: análise de 5 anos mostra sobrevida livre de eventos como surrogate de sobrevida global. Publicado em 13/12/2021.

<https://onconews.com.br/site/coberturasespeciais/2021/324-ash-2021/6200-zuma1-an%C3%A1lise-de-5-anos-mostra-sobrevida-livre-de-eventos-como-surrogate-de-sobrevida-global.html>

6) 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>

7) 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>

8) 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>

9) 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. Publicada em 07/02/2024.

#### **V – DATA:**

01/03/2024

NATJUS – TJMG