

NOTA TÉCNICA: 7679

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 18ª Câmara Cível

COMARCA: Segunda Instância - Formiga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007679

IDADE: 44 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C83.3 Linfoma não-Hodgkin difuso (Grandes Células).

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

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia de terceira linha, para o tratamento paliativo de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, refratário.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1 – O tratamento pleiteado é eficaz e recomendado para o caso do paciente?

R.: A eficácia do tratamento do Linfoma difuso de grandes células depende de variáveis clínicas individuais advindas do paciente e de variáveis biológicas inerentes ao tumor. O prognóstico do paciente após recorrência / recaída ou doença refratária é muito ruim.

A indicação / elegibilidade do uso do Yescarta® é individual, devendo ser considerados todos os fatores ligados aos riscos/benefícios da terapia e aos fatores prognósticos ligados ao paciente.

Nem todos os pacientes se beneficiarão do axi-cel como terapia de segunda / terceira linha. O prognóstico de um paciente e o potencial de resposta ao tratamento depende das variáveis clínicas e biológicas individuais. A possibilidade de cura da neoplasia reduz significativamente quando o paciente não responde ao tratamento de primeira linha, como ocorreu no caso concreto.

O linfoma não-Hodgkin 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.²

As diretrizes terapêuticas baseiam-se no Índice Internacional de Prognóstico (IPI). 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 tratamento requerido representa uma nova opção de terapia de segunda linha 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 ou apresenta recidiva não superior a 12 meses após a quimioimunoterapia de primeira linha.

Existem diferentes tipos de resposta aos tratamentos oncológicos, 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.

Para que o Yescarta® tenha potencial de cura em pacientes com LDGCB avançado, mesmo em estágio IV, é necessário 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.**

Por tratar-se de terapia oncológica de altíssimo custo, 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 (eficácia, eficiência, efetividade e segurança) do uso medicamento para casos como o do paciente?

R.: Em outubro de 2017 a FDA aprovou a partir do estudo pivotal Zuma-1 o uso do axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) para tratamento de linfoma de grandes células B após a falha de, pelo menos, dois outros tipos de terapia. O estudo pivotal ZUMA-7 avaliou o Yescarta® (axi-cel) como terapia de segunda linha para o tratamento do linfoma difuso de grandes células B (LDCB) recidivado ou refratário, teve como desfecho primário a sobrevida livre de eventos (SLE) e como desfechos secundários a taxa de resposta completa (RC) e a sobrevida global (SG). A segurança também foi avaliada. 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.

No estudo Zuma-7 a sobrevida livre de eventos mediana foi de 8,3 meses no grupo axi-cel e 2,0 meses no grupo de tratamento padrão, e a sobrevida livre de eventos em 24 meses foi de 41% e 16%, respectivamente (razão de risco para evento ou morte, 0,40; intervalo de confiança de 95%, 0,31 a 0,51; $P < 0,001$).

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).

Em uma 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.² A diferença na sobrevida global entre os dois grupos não atingiu significância estatística.²

Uma resposta ocorreu em 83% dos pacientes no grupo axi-cel e em 50% daqueles no grupo de tratamento padrão (com uma resposta completa

em 65% e 32%, respectivamente).

Quando a quimioimunoterapia de primeira linha falhou para pacientes com Linfoma de Grandes Células B, a SOCT (terapia padrão) antes da terapia CAR-T era administrar regimes de quimioimunoterapia de resgate, seguidos de quimioterapia de alta dose (HDT). Muitos pacientes, mesmo que elegíveis a receber o HDT-ASCT quando a quimioterapia de resgate é iniciada, não podem ser submetidos ao HDT-ASCT por motivos que incluem doença resistente à quimioterapia de resgate, toxicidades emergentes do tratamento ou incapacidade de mobilizar células CD34+. O axicabtageno ciloleucel representa uma importante opção de segunda linha de tratamento para pacientes adultos com LGCB r/r, dada a superioridade estatística e clinicamente significativa na EFS em comparação com a SOCT (tempo mediano de EFS 4 vezes maior e taxa de EFS 2,5 vezes maior em 2 anos), dobrando a taxa de CR e quase 3 vezes a porcentagem de pacientes recebendo tratamento definitivo (94% versus 36%, respectivamente). Em uma mediana de acompanhamento de 47,2 meses, o axicabtageno ciloleucel como segunda linha de tratamento para pacientes com LGCB r/r precoce resultou em uma SG significativamente mais longa do que a SOCT (54,6% versus 46,0%, respectivamente; hazard ratio para morte: 0,73; IC 95%: 0,54 a 0,98; p = 0,03), apesar de 57% dos pacientes no braço da SOCT receber imunoterapia celular subsequente fora do protocolo devido à progressão da doença ou falta de resposta. A análise atualizada de 5 anos das coortes pivotais do ZUMA-1 demonstra durabilidade contínua da resposta e sobrevida no longo prazo em pacientes com LGCB refratário após 2 linhas de tratamento. Em 5 anos, a SG estimada foi de 43% entre todos os pacientes que receberam tratamento e 64% entre aqueles que obtiveram uma CR. É importante ressaltar que a taxa de sobrevida específica da doença em 5 anos foi de 51%, apoiando o potencial curativo do axicabtageno ciloleucel em uma proporção substancial de pacientes.²³

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. Nem todos os pacientes se beneficiarão do axicel como terapia de segunda / terceira linha.

3 – O uso do medicamento para o caso do paciente é considerado experimental?

R.: Não, o uso está em conformidade com as finalidades terapêuticas aprovadas em bula. Porém, trata-se de terapia inovadora de altíssimo custo, ainda sob estudos de eficácia e segurança para a população geral a longo prazo.

Os resultados do ZUMA-7 demonstram que o axicabtageno ciloleucel tem um perfil de benefício-risco convincente como segunda linha de tratamento para o LGCB refratário /recidivado, uma nova opção terapêutica com potencial de mudar a prática clínica.²³

Com base nos dados apresentados pela empresa Gilead, provenientes de pesquisas clínicas de longo prazo e estudos observacionais pós-registro com pacientes tratados com Yescarta® (axicabtageno ciloleucel), o balanço benefício-risco do produto permanece favorável e inalterado. As evidências continuam a demonstrar a eficácia significativa do tratamento, com respostas duráveis e melhorias na sobrevida global de pacientes com linfoma B de grandes células refratário ou recidivado.²³

No entanto, 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 oncológica de segunda linha do linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B recidivado/refratário.

A importância de manter o monitoramento de dados de longo prazo no período pós-comercialização é reforçada, com foco especial nos eventos adversos graves. Este acompanhamento é essencial para a identificação precoce de potenciais sinais de segurança e para a avaliação contínua

da eficácia sustentada em diferentes subgrupos de pacientes, particularmente considerando a complexidade e os custos envolvidos no tratamento com terapias CAR-T.²³

4 – O tratamento é considerado urgente para a cura ou melhora das condições do paciente?

R.: Todo tratamento oncológico é considerado sensível ao tempo, “time-sensitive”, termo cunhado pela American Heart Association, ou seja, quando efetivamente indicado em conformidade com as diretrizes técnicas, deve ser iniciado o mais precocemente possível.

5 – Quais as consequências, para o quadro de saúde do paciente, da não concessão do tratamento, de forma imediata? **R.: Continuidade de progressão da doença. O prognóstico de pacientes com linfoma de grandes células B recidivado ou refratário precoce após o recebimento de quimioimunoterapia de primeira linha é ruim.**

A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos são influenciadas entre outros fatores, pelo estadiamento clínico, nível de LDH, albumina sérica (ALB) e da razão desidrogenase láctica/albumina, idade e status funcional do paciente.

6 – O tratamento é considerado imprescindível para a cura ou melhora das condições do paciente? **R.: A evidência científica atual “demonstra a possibilidade de respostas duráveis e melhorias na sobrevida global de pacientes com linfoma B de grandes células refratário ou recidivado”.**

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.

A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos são influenciadas entre outros fatores, pelo estadiamento clínico, LDH e o status funcional do paciente. Deve ser considerado também que o tratamento não é isento de riscos, que há a possibilidade de efeito adverso grave e potencialmente fatal.

Os elementos técnicos apresentados não permitem afirmar imprescindibilidade para a cura ou melhoria das condições do paciente.

7 – Considerando os tratamentos aos quais o paciente já se submeteu (protocolo R-DA-EPOCH e protocolo R-DHAP), bem como as demais particularidades do paciente (44 anos de idade, sem comorbidades), há outro substituto terapêutico do medicamento para seu caso? **R.: As opções de tratamento para DLBCL recidivante ou refratário incluem o seguinte: quimioterapia de alta dose com suporte de células-tronco autólogas (HDC-ASCS); regimes alternativos de quimioterapia de resgate; terapia com células T-CAR e quimioimunoterapia.**

As opções de tratamento com células T-CAR direcionados ao CD19 para LDGCB incluem: axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) e tisagenlecleucel (Kymriah®).

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.²

8 – O medicamento tem registro na ANVISA? **R.: Sim, desde 25 de outubro de 2022. Os medicamentos especiais classificados em “Produto de Terapia Avançada”, obtêm aprovação do registro em caráter condicional, trazendo uma série de compromissos por parte do detentor da tecnologia.**

9 – O medicamento consta do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar da ANS? **R.: Não. Os medicamentos / produtos 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.**

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”.¹⁴

Por tratar-se de terapia oncológica de altíssimo custo, 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.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de Linfoma difuso de grandes células B de alto grau (LDGCB), primário de mediastino, LDH 430, sintomas B e Status funcional ECOG 0.

Sintomas B corresponde a um *conjunto de três sintomas constitucionais: febre inexplicável, suores noturnos intensos e perda de peso não intencional (superior a 10% do peso corporal nos últimos 6 meses)*. Os sintomas B indicam um envolvimento sistêmico da doença e estão associados a um prognóstico menos favorável, ou seja, indicam que o paciente pode ter uma doença mais avançada e com menor chance de cura.

O paciente foi submetido a tratamento de primeira linha com esquema (R-DA-EPOCH, seis ciclos de 01/08/24 a 18/11/24), seguido por esquema de resgate (R-DHAP – 23/01/25), devido ao fato do exame PET-CT ter evidenciado refratariedade primária, comprovada em biópsia realizada em 21/01/2025 (linfoma de alto grau).

Exame PET-CT de reavaliação de resposta evidenciou melhora dos

linfonodos não centrais e persistência de massa central com aumento de captação.

Foi prescrito tratamento com o uso de Yescarta®, por ter sido considerada a melhor alternativa com possibilidade de aumentar a sobrevida livre de eventos / progressão e a sobrevida global, baseado nos resultados encontrados no estudo Zuma-7.

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>

Dos dois tipos mais comuns de linfoma de células B, o linfoma folicular geralmente tem um prognóstico melhor do que o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). O linfoma difuso de grandes células B 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.

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>

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.

Quatro subtipos genéticos de pacientes com LDGCB, conhecidos como MCD, BN2, N1 e EZB, foram identificados com base em mutações genéticas específicas. Esses subtipos são diferenciados por diferenças na expressão gênica e na resposta à imunoterapia, o que pode orientar o tratamento preciso para pacientes com LDGCB. No entanto, os testes genéticos são complexos e caros, e a biópsia por aspiração de medula óssea, um procedimento invasivo, pode ser desafiadora para pacientes idosos ou gravemente enfermos. Portanto, há a necessidade de um teste simples e não invasivo que possa avaliar efetivamente o prognóstico de sobrevivência de pacientes com LDGCB.¹⁹

O Índice Prognóstico Internacional (IPI) é atualmente usado como critério prognóstico para LDGCB, baseando-se em parâmetros clínicos e patológicos convencionais. No entanto, não reflete qualquer impacto prognóstico potencial da heterogeneidade biológica do LDGCB (como a genotipagem) e o microambiente do tumor, incluindo as respostas imunológicas e inflamatórias do corpo.¹⁹

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.

O IPI combina certos fatores prognósticos e preditivos, em vez de se concentrar em cada um deles isoladamente. Ele também fornece uma estimativa da probabilidade de o Linfoma não Hodgkin responder ao tratamento e da probabilidade de recidiva após o tratamento.

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 (%)
Índice Prognóstico Internacional (IPI)			
Baixo	0 ou 1	85	82
Intermediário-baixo	2	80	81
Intermediário-alto	3	57	49
Alto	4 ou 5	51	59
Índice Prognóstico Internacional revisado (R-IPI)			
Muito bom	0	94	94
Bom	1 ou 2	80	79
Ruim	3 ou 4 ou 5	53	55

FONTE: Sehn et al., 2007.³⁵

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 albumina sérica (ALB) é a proteína mais abundante no plasma e pode ser facilmente dosada. É amplamente utilizada na prática clínica e desempenha um papel crucial na avaliação prognóstica de muitas doenças. Por exemplo, descobriu-se que os níveis de albumina sérica predizem a mortalidade em 30 dias em pacientes infectados e servem como um biomarcador prognóstico para pacientes sépticos na unidade de terapia intensiva. Além disso, esses níveis demonstraram fornecer informações prognósticas adicionais para pacientes tratados com R-CHOP, identificando subgrupos de pacientes com LDGCB baixo/baixo-moderado com desfechos piores.¹⁹

Essas informações podem ser valiosas para orientar decisões de tratamento para pacientes individuais. Sabe-se que as células tumorais são metabolicamente promovidas pela alta captação de glicose e pelo aumento da produção de lactato. A lactato desidrogenase (LDH), que pode ser medida de forma fácil e rotineira em muitos laboratórios clínicos, é um marcador importante nesse sentido. Níveis elevados de LDH, um biomarcador de

prognóstico negativo, permitem que as células tumorais suprimam e escapem do sistema imunológico, alterando o microambiente tumoral. Níveis elevados de LDH também são um marcador prognóstico para vários tumores incluídos nos critérios prognósticos do IPI. Estudos recentes demonstraram uma estreita relação entre os níveis de LDH e ALB e o prognóstico do LDGCB.¹⁹

Níveis reduzidos de ALB e níveis elevados de LDH e LAR (razão desidrogenase láctica / albumina) no momento do diagnóstico inicial são indicativos de mau prognóstico em pacientes com LDGCB. Além disso, o estudo destacou que a LAR tem maior valor prognóstico do que LDH e ALB isoladamente.¹⁹

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.²

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.

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 risco benefício-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.²

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.³

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 2×10^8 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.³

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.³

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.³

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).³

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.²

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).

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. O medicamento requerido apresenta altíssimo custo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

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

[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/](https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-nao-hodgkin/versao-para-profissionais-de-saude)

[versao-para-profissionais-de-saude](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

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) Tratamento e gestão do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

<https://emedicine.medscape.com/article/202969-treatment#d13>

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. Publicada em 06/06/2025.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

19) Valor prognóstico da lactato desidrogenase, albumina sérica e da relação lactato desidrogenase/albumina em pacientes com linfoma difuso de grandes células B. Artigo: 2293514 | Recebido em 16 de julho de 2023 , Aceito em 05 de dezembro de 2023 , Publicado online em: 18 de dezembro de 2023.

<https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2293514>

[https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/16078454.2023.2293514?
needAccess=true](https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/16078454.2023.2293514?needAccess=true)

20) A utilidade da lactato desidrogenase no acompanhamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2013;35(3):189–191. doi: [10.5581/1516-8484.20130055](https://doi.org/10.5581/1516-8484.20130055)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3728132/>

21) 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. Nota Informativa sobre terapias com células CAR-T. Conselho Nacional de Justiça.

[https://www.tjpb.jus.br/sites/default/files/anexos/2020/03/
divulgacao_informativa_forum_saude_ok.pdf](https://www.tjpb.jus.br/sites/default/files/anexos/2020/03/divulgacao_informativa_forum_saude_ok.pdf)

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

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

23) Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Yescarta® (acicabtageno ciloleucel). ANVISA. 2024.

[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/ensaios-
clinicos-autorizados/relatorios-de-monitoramento/rm-yescarta2024.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/ensaios-clinicos-autorizados/relatorios-de-monitoramento/rm-yescarta2024.pdf)

24) Terapia celular com CAR-T do tipo Tisagenlecleucel / Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, refratário a quatro linhas de imunoterapia. NATJUS – TJDFT.

25) Yescarta Bula profissional.

https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/other/yescarta_bula_profissional.pdf

Rótulo: Yescarta® - suspensão de axicabtagene ciloleucel.

[https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9b70606e-b99c-
4272-a0f1-b5523cce0c59](https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9b70606e-b99c-4272-a0f1-b5523cce0c59)

V – DATA: 18/06/2025

NATJUS / TJMG