

## Artigo principal

# Medicamentos de terapia avançada

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.;  
Marcus Tolentino, MSc, Ph.D.

### Introdução

O avanço tecnológico acelerado torna imprescindível a atualização contínua dos farmacêuticos e demais profissionais da saúde a respeito dos novos paradigmas de tratamento para doenças ainda incuráveis. Entre os grandes avanços da ciência, podemos citar as terapias genéticas e celulares.

Algumas questões sobre o tema ainda precisam ser respondidas, como por exemplo: quais são as promessas e desafios das terapias avançadas, durante o ciclo de vida do medicamento? Como elas diferem das abordagens moleculares convencionais? Como descobrir alvos potenciais? Como testar terapias derivadas de humanos em animais? A

legislação atual é suficiente para regulamentar terapias inovadoras? O presente artigo abordará uma modalidade de terapia celular conhecida como T CAR.

### Terapia com células T CAR

Depois de serem extraídas do sangue do paciente, as células T são geneticamente modificadas em laboratório para incluir um novo gene que contém uma proteína específica (receptor de antígeno quimérico). Essa modificação direciona as células T para atacar e destruir as células que tenham um antígeno específico (CD19) na superfície. Uma vez que as células são modificadas, elas são infundidas de volta no paciente<sup>1,2</sup> (figura 1).

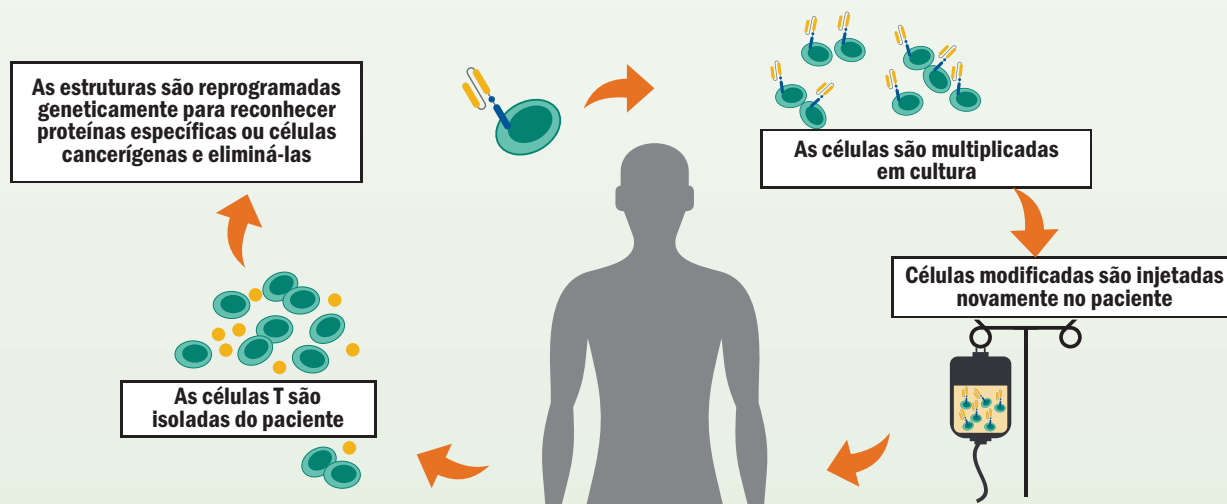


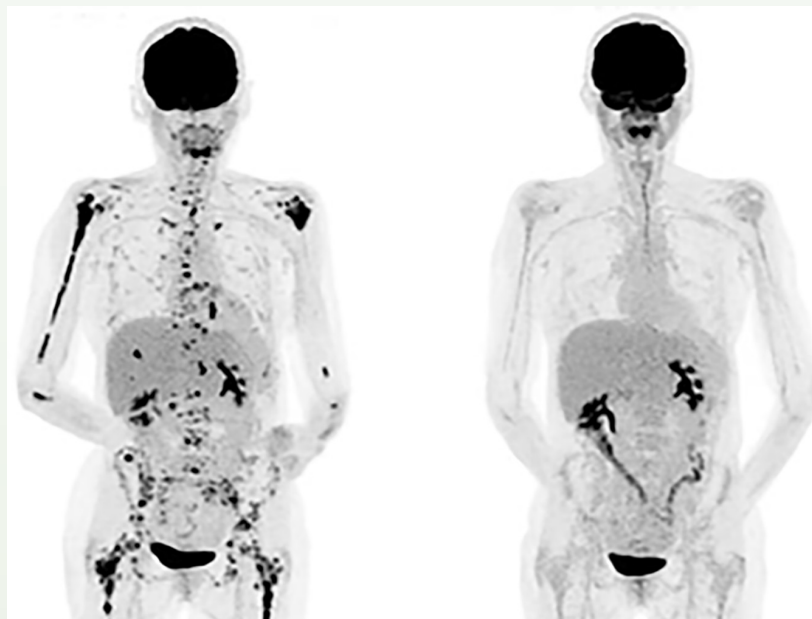
Figura 1. Terapia com células T-CAR  
Fonte: (NCI, 2017a)

A agência norte-americana Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) disponibilizou a primeira terapia genética, nos Estados Unidos, ao aprovar o Kymriah® (tisagenlecleucel), em 2017. Assim, deu-se início a uma nova abordagem para o tratamento do câncer e de outras doenças graves e potencialmente fatais. O novo medicamento é indicado para certos pacientes pediátricos e adultos jovens, com até 25 anos de idade, com leucemia linfoblástica aguda. O produto é destinado a pacientes cujo câncer não respondeu ou retornou, após o tratamento inicial, o que ocorre entre 15% a 20% dos pacientes<sup>1</sup>.

Um mês após a aprovação da primeira terapia contra o câncer que usa células imunes geneticamente modificadas coletadas de pacientes, a agência norte-americana FDA aprovou o uso do Yescarta® (axicabtagene

ciloleucel), uma forma de imunoterapia denominada terapia de células T CAR, em pacientes com linfomas de células B, cujo câncer progrediu, depois de receber pelo menos dois regimes de tratamento anteriores. Os linfomas de células B incluem o linfoma difuso de células B, o tipo mais comum; linfoma primário de células B do mediastino primário; linfoma de células B de alto grau; e linfoma folicular transformado<sup>3</sup>.

Os resultados de dois ensaios clínicos iniciais sugerem que uma forma de imunoterapia que usa células imunes geneticamente modificadas é eficaz em pacientes com mieloma múltiplo em estágio avançado. Nos dois estudos, as células T CAR foram projetadas para direcionar uma proteína para células de mieloma denominada de antígeno de maturação de células B (BCMA)<sup>4</sup>.



**Figura 2.** Antes (esquerda) e após (direita) PET scan de pacientes com mieloma múltiplo tratado com células T CAR com a proteína BCMA como alvo

**Fonte:** (NCI, 2017c)

### Tratamento com tisagenlecleucel

A segurança e a eficácia de tisagenlecleucel foram demonstradas em um ensaio clínico multicêntrico de 75 pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica

aguda (câncer da medula óssea e do sangue). A taxa de remissão geral dentro de 3 meses foi de 81%. A síndrome de liberação de citocinas, que é uma resposta sistêmica à ativação e proliferação de células T CAR,

sinais e sintomas semelhantes aos da gripe, e para eventos neurológicos, ocorreu em 77% dos pacientes. Eventos adversos neurológicos ocorreram em 40% dos pacientes e foram tratados com cuidados de suporte; nenhum edema cerebral foi relatado<sup>1,5</sup>.

O tratamento com tisagenlecleucel tem o potencial de causar reações adversas graves (síndrome de liberação de citocinas e reações neurológicas). Por esta razão, recomenda-se que as embalagens contenham advertências. Como o antígeno CD19 também está presente nas células B normais, elas conjuntamente serão alvo de destruição do tisagenlecleucel. Assim, haverá maior risco de infecções por um período prolongado de tempo<sup>1</sup>.

Devido ao risco de síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos, o tisagenlecleucel foi aprovado com uma estratégia de avaliação e atenuação de risco, que inclui elementos para garantir o uso seguro. A FDA exige que os hospitais e suas clínicas associadas que dispõem de tisagenlecleucel sejam especialmente certificados. Como parte dessa certificação, a equipe envolvida na prescrição, dispensação ou administração deve ser treinada para reconhecer e gerenciar a síndrome de liberação de citocinas e eventos adversos neurológicos<sup>1</sup>.

Além disso, os ambientes de assistência à saúde certificados devem ter protocolos estabelecidos para garantir que o tisagenlecleucel seja administrado aos pacientes somente após a verificação de que o tocilizumabe (utilizado para reverter a síndrome de liberação de citocinas) esteja disponível para administração imediata. O programa de avaliação do risco específico prevê que os pacientes sejam informados a respeito dos sinais e sintomas da síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos, das toxicidades associadas após a infusão, e da im-

portância de retornar prontamente ao local de tratamento, caso desenvolvam febre ou outras reações adversas, após o tratamento com tisagenlecleucel<sup>1</sup>.

Para avaliar melhor a segurança em longo prazo, a indústria farmacêutica também é obrigada a realizar um estudo observacional pós-comercialização, com pacientes tratados com tisagenlecleucel<sup>1</sup>.

### Tratamento com axicabtagene ciloleucel

O axicabtagene, semelhante ao tisagenlecleucel, possui como alvo a proteína CD19 que, muitas vezes, é superexpressa em células B cancerígenas. Os componentes do receptor projetado nas células T ajudam a promover a capacidade das células imunológicas de destruir essas células e expandir-se ainda mais no corpo<sup>3</sup>.

Mais de 100 pacientes com linfomas de células B foram incluídos no estudo que levou à aprovação do chamado ZUMA-1. Todos os pacientes tinham doença avançada, que progrediu depois de terem recebido pelo menos dois tratamentos anteriores. Cerca de 20% desses pacientes já haviam sido submetidos ao transplante de células-tronco. Aproximadamente metade dos pacientes teve uma resposta completa ao tratamento - isto é, seu câncer havia desaparecido completamente. Quase 30% tiveram uma resposta parcial - alguma redução na extensão de sua doença. Para aqueles que inicialmente tiveram uma resposta completa, o efeito parece ser duradouro, com os dados mais recentes indicando que a maioria continua sem evidência de seu câncer por pelo menos 6 meses. Para muitos dos pacientes que tiveram respostas parciais, no entanto, os efeitos do tratamento tenderam a diminuir na marca dos 6 meses<sup>6</sup>.

O medicamento axicabtagene contém um alerta na embalagem a respeito dos ris-

cos de síndrome de liberação de citocinas e dos efeitos neurológicos. A FDA exige que as equipes de profissionais que atuam em hospitais e que oferecem o tratamento com axicabtagene recebam treinamento e certificação especiais<sup>3</sup>.

No ensaio clínico realizado, na China, 33 dos 35 pacientes do estudo entraram em remissão completa dentro de 2 meses, após receberem as células T CAR com a proteína BCMA como alvo, e os dois pacientes restantes tiveram respostas tumorais. Dos 19 pacientes que foram acompanhados por pelo menos 4 meses, 14 não possuíam nenhuma evidência da doença em sua medula óssea ou outros marcadores da doença em testes adicionais<sup>7</sup>.

O Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, anuncia que realizará os primeiros tratamentos experimentais com terapia gênica no Brasil em 2018<sup>8</sup>.

### Na prática

Os medicamentos futuros que utilizam terapias genéticas e celulares já se tornaram uma realidade, mediante a aprovação de sua comercialização por agências reguladoras, em alguns países. Cabe destacar que a evidência clínica disponível é proveniente de estudos sem grupo controle, com pequeno tamanho de amostra, baseada em desfechos substitutos, e que a intervenção está em constante aprimoramento. Tais elementos induzem grande variedade de

resposta e tendem a superestimar os efeitos do tratamento.

### Referências

1. US Food & Drug Administration. FDA approval brings first gene therapy to the United States. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>
2. National Cancer Institute. CAR T Cell: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancers. 2017a. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
3. National Cancer Institute. With FDA Approval for Advanced Lymphoma, Second CAR T-Cell Therapy Moves to the Clinic. 2017b. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/yescarta-fda-lymphoma>
4. National Cancer Institute. CAR T Cells: Expanding into Multiple Myeloma. 2017c. [acesso em 2018 jun 14]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/car-t-cell-multiple-myeloma>
5. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; Feb 1; 378(5): 439-48.
6. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos D, Jacobson CA, et al. A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15suppl): 7512-751.
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531-44.
8. Instituto Oncoguia. Terapia gênica para o câncer deve chegar ao Brasil em 2018. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-genetica-para-o-cancer-deve-chegar-ao-brasil-em-2018/11305/7/>