

# CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS



## Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. II: Terapia com células CAR-T para pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda CD19+

Adriana Seber<sup>a,b\*</sup>, Claudio Galvão de Castro Junior<sup>c,d\*</sup>, Lucila N. Kerbauy<sup>e</sup>, Alexandre V. Hirayama<sup>f</sup>,  
Carmem Bonfim<sup>g,h</sup>, Juliana Folloni Fernandes<sup>e,i</sup>, Mair Souza<sup>j</sup>, Rony Schafell<sup>k</sup>, Samir Nabhan<sup>l</sup>, Sandra  
Regina Loggetto<sup>b</sup>, Belinda Pinto Simões<sup>m</sup>, Vanderson Rocha<sup>n,o</sup>, Marcos de Lima<sup>p</sup>, Renato L Guerino-  
Cunha<sup>q</sup>, Henrique Bittencourt<sup>r,s</sup>

\* contribuíram igualmente para a publicação

<sup>a</sup>Hospital Samaritano Higienópolis, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup>Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup>Hemomed Instituto de Oncologia e Hematologia São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup>Hospital São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup>Departamento de Transplante de Células-Tronco e Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

<sup>f</sup>Divisão de Pesquisa Clínica e Centro de Pesquisa Integrada de Imunoterapia, Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, Seattle, WA, EUA

<sup>g</sup>Unidade Pediátrica de Transplante de Medula Óssea, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

<sup>h</sup>Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (HC UFPR), Curitiba, PR, Brasil

<sup>i</sup>Instituto do Tratamento do Câncer Infantil, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>j</sup>Hospital Amaral Carvalho, Jaú, São Paulo, Brasil

<sup>k</sup>Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>l</sup>Unidade de Transplante de Células-Tronco, Oncologia e Hematologia, Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, (HC UFPR), Curitiba, PR, Brasil

<sup>m</sup>Kolb Consulting UG, Germany

<sup>n</sup>Serviço de Hematologia, Transfusão e Terapia Celular do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, (HC USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>o</sup>Hospital Vila Nova Star, São Paulo, SP, Brasil

<sup>p</sup>Programa Transplante de Medula Óssea e Terapia Celular, Universidade Estadual de Ohio, Columbus, OH, EUA

<sup>q</sup>Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>r</sup>Programa de Terapia Celular, Divisão de Hematologia-Oncologia, Centro de Saúde da Universidade Sainte-Justine, Montreal, Qc, Canada

<sup>s</sup>Departamento de Pediatria, Université de Montreal, Montreal, Qc, Canada

### PALAVRAS-CHAVES

Terapia celular

Células CAR-T

Imunoterapia

Terapia celular adotiva

Terapia celular avançada

Leucemia linfoblástica aguda

Leucemia linfóide aguda

### RESUMO

As células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) é uma nova modalidade terapêutica para leucemia linfoblástica aguda (LLA) com resultados robustos em pacientes portadores de doença refratária ou recidivada. Ao mesmo tempo, o emprego da terapia com células CAR T está associado a toxicidades únicas e potencialmente fatais, tais como síndrome de liberação de citocinas (CRS) e toxicidades neurológicas (ICANS). O objetivo deste artigo é fornecer um consenso de especialistas nas áreas de Onco-hematologia e Terapia Celular para discutir e fornecer recomendações no cenário atual do uso das células CAR T para pacientes com LLA.

Correspondência: Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Rua Tenente Catão Roxo, 2501, Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: rlgc@usp.br

## INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer de maior prevalência entre as crianças. Seu tratamento, ao seguir rigorosos protocolos quimioterápicos, promove a cura da maior parte dos pacientes (1). Entretanto, pacientes que evoluem com doença refratária ou com recidiva medular precoce apresentam prognóstico sombrio (2). No ano de 2019, segundo o Instituto Nacional do Câncer, 524 crianças entre 0 e 19 anos faleceram no Brasil pela LLA, ao passo que, dentre os adultos foram 1.710 óbitos em 2019 (3) (detalhes em material suplementar).

Apesar de importantes avanços no suporte clínico destinado a esses pacientes, em nosso país a taxa de mortalidade por LLA não apresentou redução expressiva nos últimos 15 anos(3). A toxicidade decorrente da quimioterapia impede que qualquer progresso seja alcançado aumentando a intensidade do tratamento. Neste contexto, a imunoterapia vem revolucionando o tratamento da LLA por ser uma estratégia específica contra antígenos de superfície das células leucêmicas e ter toxicidade menor do que a quimioterapia.(4)

Atualmente, três modalidades de imunoterapia estão aprovadas para uso clínico no tratamento de pacientes com LLA de linhagem B (LLA-B) na América do Norte e Europa: anticorpo anti-CD22 ligado a calicheamicina (Inotuzumabe ozogamicina), anticorpo biespecífico anti-CD3 e anti-CD19 (Blinatumomabe) e células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T cell, do inglês chimeric antigen receptor T-cell) anti-CD19. O efeito do Inotuzumabe é basicamente dependente da calicheamicina, um agente quimioterápico que tem a capacidade de induzir apoptose em células alvo. O antígeno CD22 tem expressão um pouco mais restrita do que o CD19 na LLA-B, o que pode limitar seu uso em alguns casos. Blinatumomabe exerce efeito antileucêmico ao engajar as células T normais do paciente contra as células blásticas CD19+. Seu uso como monoterapia ou, mais recentemente, em associação com quimioterapia (nos pacientes pediátricos em primeira recidiva precoce) está associado com taxas de remissão completa (RC) e negatização de doença residual mínima (DRM) superiores quando comparados à quimioterapia isolada. (5,6) Para os pacientes que atingem RC com DRM negativa, a consolidação com transplante alogênico de células progenitoras tronco hematopoiéticas (TCTH) é recomendada. Ciclos da medicação, cada um com 28 dias de infusão contínua, tornam necessária uma logística de administração muitas vezes complexa. Neste contexto, a tecnologia mais recente e promissora inclui a modificação genética de células T autólogas, as células CAR-T, para que reconheçam e destruam células de origem leucêmica. Essa terapia resulta em altas taxas de remissão completa com DRM negativa.(7)

Desta maneira, e considerando a iminente aprovação de alguns produtos CAR-T anti-CD19 comerciais pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) convidou um painel de especialistas em doenças onco-hematológicas, terapia celular e transplante de medula óssea para elaborar recomendações acerca desta nova modalidade de tratamento de pacientes portadores de LLA-B.

Neste artigo descrevemos recomendações práticas com o objetivo de orientar a seleção de pacientes que serão submetidos a tratamento com células CAR T anti-CD19, bem como avaliação

e seguimento pré e pós infusão das células CAR T no cenário brasileiro.

## Indicações

O emprego das células CAR-T no tratamento de pacientes com LLA-B resulta em altas taxas de resposta na população de pacientes com doença recidivada ou refratária (R/R) (7). O primeiro e, até o momento o único produto aprovado para comercialização pelas agências americana e europeia de controle de medicamentos, FDA (do Inglês, Food and Drug Administration) e EMA (do inglês, European Medicines Agency) para tratamento de pacientes com LLA-B é o tisagenlecleucel (KYMRIA®; Novartis Pharmaceuticals Corp.), célula CAR-T anti-CD19 autóloga contendo o 4-1BB como molécula co-estimulatória (8,9). Essa aprovação baseou-se nos resultados do estudo multicêntrico fase 2 ELIANA, que demonstrou taxa de RC com DRM negativa em 81% dos pacientes pediátricos e adultos jovens tratados e sobrevida global (SG) de 76% em 12 meses (10). Com o desenvolvimento de novos produtos de terapia celular envolvendo outros tipos de células e/ou antígenos alvo, as indicações e a elegibilidade de pacientes para o tratamento serão adaptadas para cada novo produto de acordo com o resultado dos ensaios clínicos (7). O cenário atual permite algumas considerações:

- Para o tisagenlecleucel, a indicação aprovada pela EMA inclui pacientes pediátricos e adultos jovens com até 25 anos de idade portadores de LLA-B refratária, recidivada após o TCTH ou em segunda recidiva ou posterior (11). Por parte do FDA, a indicação aprovada é também para pacientes com até 25 anos de idade e LLA refratária ou a partir da segunda recidiva (12).
- Para o cenário brasileiro, o presente painel de especialistas pontua que, até o momento, a terapia com células CAR-T é reconhecida como uma terapia de resgate e, por isso, recomenda que a sua indicação seja para pacientes pediátricos e adultos jovens de até 25 anos de idade portadores de doença refratária (primária ou após primeira recidiva), em segunda recidiva, ou recidivada após o TCTH.
- A presença de infiltração leucêmica em sistema nervoso central (SNC) não contraindica o tratamento com células CAR-T, (13,14) visto o frequente envolvimento do SNC em pacientes com LLA-B e dados que demonstram a segurança aceitável da terapia com tisagenlecleucel em pacientes com acometimento secundário do SNC por linfoma.(15) Entretanto, essa informação não consta nas recomendações do FDA ou EMA(8) e requer que a infiltração esteja controlada no momento da infusão, tendo em vista o maior risco de neurotoxicidade.(16)
- A expressão do antígeno alvo do tratamento deve ser avaliada e confirmada por citometria de fluxo. Preferencialmente, os valores da expressão do antígeno devem ser dados em percentual do total de blastos positivos. No caso de novos produtos envolvendo outros alvos, o mesmo racional é aplicável.

Pacientes com mais de 26 anos e LLA-B R/R continuam sendo um cenário clínico de necessidade terapêutica não atendida por produtos comercialmente disponíveis no momento da elaboração deste consenso. A publicação recente dos resultados do ZUMA-3, estudo de registro fase 2, internacional, multicêntrico que avaliou o uso de KTE-X19, outra célula CAR-T anti-CD19 au-

tóloga, que contém o CD28 como molécula co-estimulatória e recentemente aprovada para linfoma de células do manto, sinaliza que esse produto estará disponível para tratamento de pacientes adultos com LLA B R/R em breve. O estudo ZUMA-3 incluiu pacientes com pelo menos 18 anos de idade e demonstrou taxa de RC e RC com recuperação hematológica incompleta em 70,9% dos pacientes, com DRM negativa em 97% dos casos, e mediana de sobrevida global (SG) de 18,2 meses (17).

### **Seleção de pacientes, logística, avaliação e manejo pré-infusão de células CAR T.**

#### **Pré-aférese**

A decisão de tratar um paciente com células CAR-T deve ser coordenada entre a equipe clínica responsável pela infusão/tratamento do paciente e a equipe de manufatura das células CAR-T. Além disso, avaliação especializada e multiprofissional é imprescindível. Deve-se garantir que o paciente tenha as condições mínimas necessárias para receber essa terapia de alto custo evitando-se o uso em situações de terminalidade. Além disso, a maioria dos pacientes requer terapia ponte para controle da carga tumoral durante o período de manufatura das células CAR-T, o que também requer coordenação entre as equipes.

Uma vez definida a indicação do paciente com LLA-B para receber a terapia com células CAR-T anti-CD19, é importante definir critérios de manejo dos pacientes para cada uma das etapas do processo (aférese, linfodepleção e infusão das células CAR-T). Neste momento, recomenda-se, através de procedimentos operacionais validados e bem definidos, que se estabeleça a seguinte linha de cuidados:

- Contato imediato do médico assistente à equipe de terapia celular para discutir a elegibilidade do paciente para receber o tratamento e organizar a logística necessária. Importante estimar o tempo entre a aférese e o recebimento do produto final (células CAR-T) pelo centro responsável pela infusão;
- Ao mesmo tempo, discutir a elegibilidade do paciente para terapia ponte a ser iniciada após a coleta das células T por aférese;
- O encaminhamento para o centro de coleta e manufatura das células CAR-T deve ser realizado através de formulário específico que informações clínicas e laboratoriais relevantes para o cenário clínico do paciente;

O uso prévio de blinatumomabe e inotuzumabe ozogamicina deve ser discutido e considerado na estratégia de tratamento de pacientes elegíveis para terapia com células CAR-T.

O blinatumomabe é um anticorpo biespecífico que recruta as células T contra as células CD19-positivas em um mecanismo de ação semelhante às células CAR-T anti-CD19. Dessa forma, o uso prévio de blinatumomabe deve ser considerado na indicação da terapia com células CAR-T, devido aos relatos de diminuição de sua eficácia (18). Nos pacientes com exposição prévia ao blinatumomabe, é importante verificar, através da citometria de fluxo, antes mesmo da indicação e da aférese, se existe a presença de um clone CD19 negativo que poderá escapar ao efeito anti-leucêmico do CAR-T anti-CD19. Caso não haja expressão de CD19 nos blastos, o CAR-T anti-CD19 não deve ser indicado (19). A diminuição da expressão do CD19 nos blastos, após uso do blinatumomabe, está associada a desfechos inferiores

da terapia com células CAR-T, quando comparados com pacientes que não usaram blinatumomabe. (18,20) Dados sobre o uso prévio de Inotuzumabe ozogamicina, indicam que seu uso pode estar associado a menor expansão das células CAR-T todavia isso requer estudos maiores. Por ora, o CAR-T anti-CD22 não foi aprovado por nenhuma agência reguladora para uso na prática clínica (21).

Em pacientes primariamente refratários, ou seja, aqueles que falharam em atingir RC com DRM negativa, o uso sequencial de blinatumomabe e células CAR-T não é recomendado, embora muitas vezes não possa ser evitado. No caso de pacientes em recidiva, blinatumomabe deve ser evitado caso o tratamento com células CAR-T anti-CD19 esteja sendo considerado.

#### **Aférese**

A avaliação do número de linfócitos ou células T circulantes é importante para a planificação da aférese (é recomendado um mínimo de 500 linfócitos totais/mm<sup>3</sup> e/ou 150 linfócitos CD3+/mm<sup>3</sup>, embora a aférese possa ser feita com contagens menores) (22,23). Para pacientes previamente tratados com TCTH, é necessário que não haja doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda ou crônica em atividade antes da aférese e da infusão de CAR-T (24). Um período sem quimioterápicos e imunossupressores, variável segundo a medicação, também é necessário antes da aférese e antes da infusão de CAR-T (Tabela 1) (25). Além disso, é essencial que o paciente não tenha infecção ativa antes de cada etapa do tratamento (26), pois isto aumenta o risco de contaminação do produto de aférese e o risco de síndrome de liberação de citocinas (do inglês, cytokine release syndrome - CRS) após a infusão. Da mesma forma, a avaliação de comorbidades e de toxicidades em órgãos alvo (coração, rins, fígado, pulmão) antes da terapia CAR-T é necessária, pois podem contraindicar a terapia (25). Por outro lado, é importante pesar o risco de toxicidade ligado às comorbidades versus o risco do tratamento alternativo da leucemia e o da CRS. Um exemplo prático é a presença de uma toxicidade moderada hepática em um paciente com uma carga leucêmica baixa. Este paciente provavelmente terá mais toxicidade se for retransplantado do que se for submetido a uma terapia com células CAR-T.

Importante ressaltar que, no estudo multicêntrico ELIANA (10) a falha de manufatura, ou seja, impossibilidade de produzir as células CAR-T, foi em torno de 7,5% e esta possibilidade deve ser informada ao paciente e à família.

#### **Pós aférese**

O tratamento com células CAR-T autólogas para LLA R/R apresenta altas taxas de resposta clínica, com período de remissão prolongado em muitos pacientes. Diversos estudos evidenciaram uma correlação entre a baixa carga tumoral antes da infusão das células CAR-T e diminuição da toxicidade, com melhor resposta clínica e sobrevida global. Em estudo fase I com 53 pacientes com LLA R/R tratados com CAR-T anti-CD19-28z, pacientes com alta carga tumoral ( $\geq 5\%$  blastos na medula óssea ou doença extramedular) apresentaram maior incidência de CRSs, neurotoxicidade e menor sobrevida a longo prazo quando comparados a pacientes com baixa carga tumoral (27). Estudo retrospectivo, que incluiu 15 instituições e 185 pacientes tratados com tisagenlecleucel, demonstrou que pacientes com alta carga tu-

moral antes da infusão das células CAR-T apresentam menores taxa de resposta completa, sobrevida global e sobrevida livre de progressão, quando comparados aos pacientes com baixa carga tumoral ou doença indetectável antes da infusão (28).

O período de manufatura das células é de aproximadamente quatro semanas, desde o recebimento do produto da aférese até a liberação das células modificadas geneticamente. Durante esse processo, o paciente é vulnerável à progressão da doença e a outras complicações (27,29). Esquemas quimioterápicos conhecidos como “terapias-ponte” podem ser utilizados entre a aférese e a infusão das células CAR-T (30). Perica et al. avaliaram as diferentes estratégias de terapia-ponte e o impacto no desfecho do tratamento de pacientes adultos com CAR-T anti-CD19-28z para LLA (31). A resposta a este tratamento e a baixa carga tumoral foram correlacionados aos desfechos favoráveis após a infusão das células CAR-T. Além disso, não foi evidenciada diferença na expansão das células em pacientes com doença morfológicamente identificada, doença residual mensurável positiva ou em remissão completa. Não houve diferença na sobrevida global, síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade grau 3 ou 4 entre pacientes que receberam esquema de quimioterapia de alta ou baixa intensidade, incluindo os anticorpos monoclonais. Entretanto, terapias-pontes baseadas em esquemas com quimioterapia de alta intensidade foram associadas com maiores taxas de toxicidade, como infecções graves grau 3-4 e necessidade de suporte clínico intensivo neste período. Não houve complicações infecciosas em dois pacientes que fizeram uso de blinatumumabe e quatro pacientes de inotuzumabe ozogamicina como terapia-ponte. Desses seis pacientes, três mantiveram remissão completa após o tratamento com as células CAR-T (31).

Antes da infusão das células CAR-T, os pacientes precisam receber quimioterapia linfodepletora, o que proporciona um ambiente favorável para a manutenção e expansão das células CAR-T. Estudos demonstram que a melhora na expansão CAR-T infundido após quimioterapia linfodepletora pode estar relacionada à eliminação de células T regulatórias (32) e ao aumento de citocinas como IL-7 e IL-15 (33-35). Existem diversos esquemas de quimioterapia linfodepletora, incluindo ciclofosfamida, fludarabina, bendamustina, etoposídeo e irradiação corporal (34,36,37). Em um estudo com 30 pacientes com LLA R/R foi observado que pacientes que receberam a combinação de ciclofosfamida e fludarabina apresentaram maior expansão das células e maior sobrevida livre de progressão do que pacientes que receberam somente ciclofosfamida ou ciclofosfamida e etoposídeo (38). Atualmente, ciclofosfamida e fludarabina é o esquema de linfodepleção mais comumente utilizado antes da infusão das células CAR-T para LLA e é administrado, na maioria das vezes, até dois dias antes da infusão das células CAR-T (17,39). Um resumo das recomendações de avaliação e seleção para os pacientes submetidos à terapia com células CAR-T para LLA pode ser encontrado na Tabela 1.

### Manejo da LLA pós infusão das células CAR-T

Detalhes do manejo clínico pós infusão das células CAR-T são abordados no artigo I deste Consenso, “Estruturação dos centros para aplicação clínica e manejo multiprofissional dos pacientes submetidos a terapia com células CAR-T (40)

### Doença residual mínima

O acompanhamento de rotina após a infusão de células CAR-T além de 28 dias deve seguir as mesmas recomendações do pós TCTH. Recomenda-se avaliação mensal da DRM até 6 meses após a infusão, a cada 3 meses até um ano e a cada 6 meses após, se não for indicado antes por alterações clínicas ou nos hemogramas (41). Em LLA Ph positivo, o inibidor tirosina quinase é iniciado a partir do dia 40, embora nenhum benefício claro tenha sido demonstrado quando usado profilaticamente versus iniciado na presença de DRM positiva (42,43).

### Consolidação com TCTH

Embora a terapia com células CAR-T mostre altas taxas de remissão em LLA R/R em crianças e adultos, uma proporção significativa de pacientes eventualmente terá uma recaída após a terapia (44). A consolidação com TCTH tem sido utilizada para alguns pacientes em diferentes ensaios clínicos após a remissão (Tabela 2). Para o tisagenlecleucel em crianças e adultos jovens, poucos pacientes incluídos no protocolo Eliana (8/75) foram transplantados após atingir RC (10). Na experiência de mundo real com Tisagenlecleucel, apenas 16% dos pacientes que atingiram aRC com células CAR-T foram transplantados, o que significa que é possível obter uma remissão a longo prazo sem TCTH (14). Por outro lado, em ensaios clínicos de adultos com CAR-T, a consolidação com TCTH é quase sempre recomendada (27,45). Fatores relacionados à melhor sobrevida livre de eventos em adultos que recebem CAR-T incluíram menor carga tumoral, DHL baixo (< 210 U/L) e maior contagem de plaquetas (> 100.000/mL) antes da terapia, linfodepleção com fludarabina, CR com DRM negativa e aplasia persistente de células B (< 0,01% células B CD19+ no sangue periférico) dentro de 28 dias (46). Outros fatores como número elevado de linfócitos T regulatórios e doenças extramedulares estão relacionados a menor sobrevida livre de eventos e sobrevida global (47). Os fatores descritos podem ser considerados no futuro para decidir sobre o TCTH após o CAR-T para adultos.

### Recidiva

Há um risco significativo de recidiva após o tratamento com células CAR-T para LLA-B. Como anteriormente descrito (vide detalhes em “Seleção de pacientes, logística, avaliação e manejo pré-infusão de células CAR-T - Pré-aférese”), em pacientes que receberam tisagenlecleucel, a exposição prévia ao blinatumumabe e uma maior carga da doença se correlacionam com um risco aumentado de recidiva. As recidivas após o CAR-T anti-CD19 podem ser divididas de acordo com o status do CD19. As recidivas CD19 positivas geralmente ocorrem precocemente após a infusão e estão relacionadas à pequena expansão da célula CART e/ou a ausência de sua persistência.(19) Fatores relacionados a este tipo de recaída são uma menor carga de doença antes linfodepleção e a perda de aplasia de células B após a infusão. As recidivas CD19 negativas são descritas como “seleção por pressão imunológica”(19) e podem ocorrer a qualquer momento após a terapia CAR-T. Vários mecanismos podem resultar em expressão de variantes do CD19 e escape imunológico como a deleção no locus CD19, mutações frameshift e missense de novo e menor expressão de SRSF3 (48). Os fatores de risco para

Tabela 1 - Avaliação/Seleção de pacientes com LLA-B para terapia CAR-T CD19\* (9, 17,18,21-25)<sup>m</sup>

Avaliação/ Seleção dos pacientes pré aférese	Avaliação/ Seleção dos pacientes pós aférese e antes da Linfodepleção	Avaliação/Seleção dos pacientes antes da Infusão de células CAR-T e pós linfodepleção
<p>- Confirmação da presença do antígeno CD19 nos linfoblastos – atenção ao uso prévio de blinatumomabe</p> <p>- Sorologia mínima necessária: hepatite B, C e HIV. Pacientes com infecção ativa não são elegíveis para receber uma terapia CAR-T CD19</p> <p>- Ausência de infecção bacteriana, fúngica ou viral ativa.</p> <p>- Contagem mínima de linfócitos: linfócitos totais &gt;500/mm<sup>3</sup> e CD3 &gt; 150/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Com número baixo de CD3 sanguíneo são geralmente necessárias várias aféreses.</p> <p>- Nos pacientes que fizeram transplante alogênico, um intervalo mínimo de 12 semanas deve ser respeitado entre o transplante e a aférese. É importante não haver doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica ativa no momento da aférese e imunossupressores já terem sido suspensos, duas semanas os inibidores de calcineurina ciclosporina/tacrolimus e uma semana o corticoide.</p> <p>Um período de washout mínimo e variável é recomendado antes da aférese para as seguintes terapias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 dia - citarabina intratecal</li> <li>- 3 dias - agentes antiproliferativos de curta ação (ex. hidroxiuréia)</li> <li>- 5 dias - fatores de crescimento de curta ação (ex. G-CSF) e Nilotinib</li> <li>- 7 dias - metotrexate intratecal, citarabina em doses &lt; 100 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- 14 dias - quimioterapia sistêmica em geral, fatores de crescimento de longa ação, imatinib, dasatinib, ponatinib, blinatumomabe.</li> <li>- 4 semanas - PEG-asparaginase e DLI</li> <li>- 8 semanas - Clofarabina, Radioterapia craniana</li> <li>- mínimo de 8 semanas - Agentes líticos, como ATG e Campath. alguns fabricantes sugerem um washout maior (6 meses) a ser discutido caso a caso com a equipe médica do fabricante se um intervalo menor é possível.</li> <li>- 12 semanas - fludarabina e bendamustina</li> <li>- 6 meses - ATG ou alemtuzumab. Sugere-se contato com o fabricante do CAR-T para definir se um intervalo menor que este é possível.</li> <li>- É indicada função minimamente adequada de rins, fígado, coração, pulmão para a realização da aférese. O paciente deve ser avaliado previamente pela equipe de aférese. A avaliação de acesso venoso é fundamental. Em caso de acesso periférico precário em adultos e na maioria dos pacientes pediátricos, o uso de um cateter central do tipo diálise é recomendado.</li> <li>- É importante verificar se a paciente não está grávida e que a/o paciente está de acordo em seguir uma contracepção efetiva após a infusão de células CAR-T. Não é recomendado a concepção após infusão de células CAR-T pois o risco atual sobre a criança concebida é desconhecido.</li> </ul>	<p>- Avaliação do status da LLA (punção de medula óssea e punção lombar). A alta carga tumoral aumenta a chance de CRS e de ICANS</p> <p>- Avaliação da presença de infecção bacteriana, fúngica ou viral ativa. Em caso de infecção ativa, é importante pesar o risco e o benefício de se iniciar a quimioterapia antes de um controle completo.</p> <p>- Avaliação da presença de novas toxicidades de órgãos-alvo que possam impactar na capacidade do paciente de receber a quimioterapia (ou a infusão de CAR-T após).</p> <p>- Avaliação da presença de DECH aguda ou crônica que possa ter reativado após a aférese.</p> <p>- Acesso venoso central com, no mínimo, duas vias.</p> <p>- Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas a partir de 6 semanas que precedem a linfodepleção.</p> <p>- Recomenda-se solicitar ao paciente ou ao seu responsável antes de iniciar a linfodepleção um termo de consentimento em função dos riscos de complicações sérias associadas ao tratamento.</p>	<p>- Avaliação da presença de doença rapidamente progressiva nos dias que antecedem a infusão, pois isto aumenta o risco de CRS e de falha do tratamento.</p> <p>- Ausência de infecção bacteriana, fúngica ou viral ativa. Se houver infecção ativa, a infusão deve ser adiada e o paciente deve receber tratamento completo da infecção. A presença de infecção ativa no momento da infusão de CAR-T aumenta significativamente o risco de CRS.</p> <p>- Ausência de DECH em atividade - aguda graus II – IV e crônica extensa.</p> <p>- Exclusão da presença de gestação</p> <p>- Avaliação da presença de novas toxicidades de órgãos-alvo que possam impactar na capacidade do paciente de receber a infusão de CAR-T. Atenção especial para a necessidade de suplementação de oxigênio antes da infusão e a presença de arritmias não controladas.</p> <p>Um período de washout mínimo e variável é recomendado antes da infusão de CAR-T para as seguintes terapias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 dias - agentes antiproliferativos de curta ação (ex. hidroxiuréia), inibidores de tirosina-quinase e corticosteróides em dose terapêutica. O uso de reposição de hidrocortisona ou equivalente em dose menor que 12 mg/m<sup>2</sup>/dia é permitido. Deve-se evitar a prescrição de corticoides para o manejo de reações adversas durante e após a infusão de CAR-T.</li> <li>- 5 dias - fatores de crescimento de curta ação (ex. G-CSF) e nilotinib</li> <li>- 7 dias - vincristina, 6-MP, 6-TG, metotrexate (&lt; 25 mg/m<sup>2</sup>), citarabina (&lt; 100 mg/m<sup>2</sup>), asparaginase não peguillada, quimioterapia intratecal (metotrexate, citarabina)</li> <li>- 14 dias - outras quimioterapias sistêmicas como clofarabina, metotrexate (&gt;25 mg/m<sup>2</sup>), citarabina (&gt; 100 mg/m<sup>2</sup>) e outros agentes (exceto os utilizados na linfodepleção) e radioterapia para sítios além do sistema nervoso central.</li> <li>- 4 semanas - PEG-asparaginase ou imunossupressores usados no tratamento da DECH. Esta última restrição é principalmente para se assegurar que não exista uma recidiva de DECH antes da infusão de CAR-T.</li> <li>- 6 semanas - infusão de leucócitos do doador (DLI)</li> <li>- 8 semanas - radioterapia craniana e para agentes líticos para células T como ATG e alemtuzumabe</li> <li>- Contato com a equipe de terapia intensiva.</li> <li>- Verificar com a farmácia a disponibilidade de pelo menos duas doses de tocilizumab reservadas em nome do paciente para o tratamento de CRS</li> </ul>

Abreviações: CAR-T: sigla em inglês chimeric antigen receptor T cells, LLA: leucemia linfoblástica aguda, CRS: sigla em inglês cytokine release syndrome, ICANS: sigla em inglês Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, DECH:doença do enxerto contra o hospedeiro, DLI: sigla em inglês donor lymphocyte infusion, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, 6-MP: 6-mercaptopurina, 6-TG: 6-tioguanina, ATG: sigla em inglês anti-thymocyte globulin

\* Tabela baseada nas referências: (10, 18,19,22-26)

Tabela 2: Porcentagem de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas após CAR-T e de recidivas CD19 negativas.

Autor, ano Ensaio clínico	População	Construto	N	Linfo-depleção	RC e RC com DRM negativa	Desfecho	Recidiva	Recidiva CD19 negativa	TCTH alogênico após CAR-T <sup>1</sup>	Observação
Maude SL (50) ASCO 2016 Philadelphia UPenn	Pediatria	FMC63-4-1BB-z	59	Cy 43% Flu Cy	55/59 (93%) 88%	12 meses SLD – 55% SG – 79%	36% (20/55)	24% (13/55)		
Maude SL (10) NEJM 2018 ELIANA trial Fase II	Pediatria AYA	FMC63-4-1BB-z	92 (75)	Flu Cy	61/75 (81%) 81%	12 meses SLD – 50% SG - 76%	33% (20/61)	25% (15/61)	8/75	61% TCTH prévio
Lee DW (51) Lancet 2015/ Blood 2016 NCI Fase II	Pediatria AYA	FMC63-CD28-z	51	Flu Cy	31/51 (60,8%) 28/31 (90%)	18 meses SLD - 49,5%	29% (8/28)	18% (5/25)	21/28	Melhora significativa da sobrevida com TCTH (=0,0006)
Gardner RA (29), Blood 2017 Seattle Fase I	Pediatria AYA	FMC63-4-1BB-z	45	Flu Cy	40/45 89%	12 meses SLE - 50,8% SG - 69,5%	45% (18/40)	18% (7/40)	11/40	62% TCTH prévio
Pasquini MC (14), Blood Adv 2020	Pediatria AYA	FMC63-4-1BB-z	255	Flu Cy	85,5% 115/116	12 meses SLE - 52,4% SG - 77,2%	-	NA	34/218	27,8% TCTH prévio
Hay KA (46), Blood 2019 Fred Hutchinson Fase I	Adulto	FMC63-4-1bb-z	53	79% Flu Cy	45/53 (85%) 100%	SG – 20 meses SLE – 7,6 meses	31% (9/29) <sup>*</sup>	7% (2/29) <sup>*</sup>	18/45	43 % TCTH prévio
Park JH (27), NEJM 2018 Memorial Sloan Kettering Fase I	Adulto	SJ25C1-CD28-z	53	Flu Cy	44/53 (83%) 32/48 (67%)	SG-12,9 meses SLE -6,1 meses	57% (25/44)	9% (4/44)	17/44	36% TCTH prévio
Pan J et al (53), Leukemia 2017	Adulto e pediatria	4-1BB-z	429	Flucy	36/40 (90%) 34/40 (85%)		11/45 2 após TCTH	NA	27/45	
Frey NV, (54), JCO 2020 UPenn	Adultos	FMC63-4-1BB-z	35	25 somente Cy	24/35 (69%) 19 DRM -	SG - 19,5 meses SLE - 5,6 months		NA	9/24	37% TCTH prévio
Gu R et al (55), BMC 2020	Pediatria e Adultos	HI19α-4-1BB-ζ	22	Flu Cy	82% 18/18 100%	SLD - 6,9 meses SG - 12,9 meses	8/18	3/8		
Zhang X et al (56), Blood Adv 2020	Pediatria e Adultos	89 - 4-1BB-z 21 - CD28-z	110	Flu Cy	92,7% 87,3%	SG: (TCTH vs não) 79.1% vs 32.0% SLD: (TCTH vs não) 76.9% vs 11.6%;	23/110	7/23	75/102	16/110 TCTH prévio Melhora significativa da sobrevida com TCTH alogênico
Shah BD (17), Lancet 2021 ZUMA-3	Adultos		55	Flu Cy	39 (71%) 38/39 (99%)	12 meses SG - 71% 6 meses SLD - 58%	12/39		12/39	42% TCTH prévio
Shah N (57), JCO 2021 Fase I	Pediatria e Adultos	28ζ	50	Flu-Cy e outros	62% 90,3%	4,8 anos SG - 10,5 meses	9,5% após TCTH		75%	SLE 5 anos após TCTH - 62%

<sup>\*</sup>Reported in Turtle et al JCI 2016; <sup>1</sup>CTI: Car T cell infusion

AYA = adolescentes e adultos jovens. Flu - fludarabina. Cy - ciclofosfamida. SLD - sobrevida livre e doença. SG - sobrevida global. SLE - Sobrevida livre de eventos.

recidiva CD19 negativa incluem alta carga tumoral pré-linfo-depleção (DRM ≥ 10-2) e DRM detectável 4 semanas após a infusão.

## CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T anti-CD19 é uma forma muito promissora de imunoterapia para o tratamento de LLA R/R. O tratamento tem fases bem definidas: coleta de linfócitos autó-

logos, terapia-ponte, manufatura dos linfócitos geneticamente modificados, terapia de linfo-depleção e, finalmente, a infusão das células CAR-T. Importante que a equipe esteja atenta à aos medicamentos que têm uso contraindicado antes da aférese para a coleta de linfócitos e/ou antes da infusão do CAR-T e, ao mesmo tempo, treinada para reconhecimento e manejo de todas as toxicidades específicas do tratamento. No seguimento pós tratamento a terapia com células CAR-T pode ser considerada terapia definitiva da LLA-B R/R ou ponte para o TCTH. A

monitorização rigorosa da aplasia linfóide B e da DRM após a infusão podem auxiliar a equipe a determinar o melhor momento para indicar o TCTH com a doença ainda em remissão.

## REFERÊNCIAS

- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020;105(11):2524-39; <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>.
- Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339-47.
- Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional do Câncer. INCA. Atlas de Mortalidade por Câncer [cited 2021 July] Available from: <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>
- Greenbaum U, Mahadeo KM, Kebriaei P, Shpall EJ, Saini NY. Chimeric Antigen Receptor T-Cells in B-Acute Lymphoblastic Leukemia: State of the Art and Future Directions. *Front Oncol*. 2020;10:1594. doi: 10.3389/fonc.2020.01594. PMID: 32984022; PMCID: PMC7480185.
- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, Parasole R, Linderkamp C, Flotho C, Petit A, Micalizzi C, Mergen N, Mohammad A, Kormany WN, Eckert C, Möricke A, Sartor M, Hrusak O, Peters C, Saha V, Vinti L, von Stackelberg A. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):843-854. doi: 10.1001/jama.2021.0987. PMID: 33651091; PMCID: PMC7926287.
- Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, Raetz EA, Zugmaier G, Sharon E, Bernhardt MB, Terezakis SA, Gore L, Whitlock JA, Pulsipher MA, Hunger SP, Loh ML. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, adolescents and Young adults With first relapse of B-cell Acute lymphoblastic Leukemia: A randomized trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):833-842. doi: 10.1001/jama.2021.0669.
- Molina JC, Shah NN. CAR T cells better than BiTEs. *Blood Adv*. 2021 Jan 26;5(2):602-606.
- Food and Drug Administration - FDA. USA. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome [cited 2021 July 14]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
- European Medicines Agency. Kymriah. [cited 2021 July 14]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
- 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;378(5):439-48.
- Kymriah, INN-tisagenlecleucel. Anexo I. Resumo das características do medicamento. [cited 2021 July 14]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pt.pdf)
- Package Insert – Kymriah. [cited 2021 July 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/107296/download>
- Newman H, Leahy AE, Li Y, Liu H, Myers RM, DiNofia AM, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells in CNS relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol*. 2020 38:15(suppl):10511.
- Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouse R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(21):5414-24.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134:860-6.
- Laetsch TW, Yanik GA, Boyer MW, Rheingold SR. An owner's manual for CD19 "CAR"-T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2021:100848.
- Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet*. 2021:S0140-6736(21)01222-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8. [Epub ahead of print]
- Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Adv*. 2019;3(22):3539-3549.
- Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021 May 17. doi: 10.1038/s41375-021-01281-7. [Epub ahead of print].
- Joerg Krueger, Henrique N. S. Bittencourt, Susana Rives, Andre Baruchel, Barbara De Moerloose, Christina Peters, Peter Bader, Jochen Buechner, Nicolas Boissel, Hidefumi Hiramatsu, Karen Thudium, Prasanthi Sanjeevi, Marina White, Lamis K. Eldjerou, and Adriana Balduzzi. Tisagenlecleucel (Tisa) for relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL): B2001X study focusing on prior exposure to blinatumomab (BLINA) and inotuzumab (INO). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15\_suppl, 10518-10518
- Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, Wolters P, Martin S, Delbrook C, Yates B, Shalabi H, Fountaine TJ, Shern JF, Majzner RG, Stroncek DF, Sabatino M, Feng Y, Dimitrov DS, Zhang L, Nguyen S, Qin H, Dropulic B, Lee DW, Mackall CL. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018 Jan;24(1):20-28
- McGuirk J, Waller EK, Qayed M, Abhyankar S, Ericson S, Holman P, Keir C, Myers GD. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery. *Cytotherapy*. 2017 Sep;19(9):1015-1024
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Schmitt M, Schmitt A. Current Challenges in Providing Good Leukapheresis Products for Manufacturing of CAR-T Cells for Patients with Relapsed/Refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020 May 15;9(5):1225
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC,

Taraseviciute A, Bollard CM, et al; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45-63. doi: 10.1038/s41571-018-0075-2.

25. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(11):1868-80.

26. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, García-Cadenas I, García-Vidal C, González-Vicent M, Hernani R, Kwon M, Machado M, Martínez-Gómez X, Maldonado VO, Pla CP, Piñana JL, Pomar V, Reguera-Ortega JL, Salavert M, Soler-Palacín P, Vázquez-López L, Barba P, Ruiz-Camps I. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 2021 Apr;49(2):215-231

27. Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-59.

28. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, Pacenta H, Phillips CL, Rossoff J, et al. Disease Burden Impacts Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Commercial Tisagenlecleucel: Results from the Pediatric Real World CAR Consortium (PRWCC). *Blood*. 2020;136(Supplement 1):14-5.

29. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129(25):3322-31

30. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.

31. Perica K, Flynn J, Curran KJ, Riviere I, Wang X, Senechal B, et al. Impact of bridging chemotherapy on clinical outcome of CD19 CAR T therapy in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021.

32. Suryadevara CM, Desai R, Farber SH, Choi BD, Swartz AM, Shen SH, et al. Preventing Lck Activation in CART Cells Confers Treg Resistance but Requires 4-1BB Signaling for Them to Persist and Treat Solid Tumors in Nonlymphodepleted Hosts. *Clin Cancer Res*. 2019;25(1):358-68.

33. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Gooley T, et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. *Blood*. 2019;133(17):1876-87.

34. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, PloI-aI-itfmamBapbobaGar, Palmer DC, Spiess PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2005;202(7):907-12.

35. Thiant S, Yakoub-Agha I, Magro L, Trauet J, Coiteux V, Jouet JP, et al. Plasma levels of IL-7 and IL-15 in the first month after myeloablative BMT are predictive biomarkers of both acute GVHD and relapse. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(10):1546-52.

36. Shank BR, Do B, Sevin A, Chen SE, Neelapu SS, Horowitz SB. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy*. 2017;37(3):334-45.

37. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.

38. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123-39.

39. Si Lim SJ, Grupp SA, DiNofia AM. Tisagenlecleucel for treatment of children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021:e29123.

40. Clé DV, Hirayama AV, Alencar AJ, Costa LJ, Feliciano JV, Mattos ER, et al Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. I: Estruturação dos centros para aplicação clínica e manejo multiprofissional dos pacientes submetidos a terapia com células CAR-T. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021, [Epub ahead of print]

41. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv*. 2017 Nov 28;1(25):2456-2466

42. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, Cornelissen JJ, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jun;54(6):798-809.

43. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, et al; GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Jun;27(6):1254-62

44. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, Goff SL, Vanasse DA, McIntyre L, et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38:3805-3815. doi: 10.1200/JCO.20.01467.

45. Jiang H, Hu Y, Mei H. Consolidative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: who? When? Why? *Biomark Res*. 2020 Nov 25;8(1):66

46. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1652-1663. doi: 10.1182/blood-2018-11-883710.

47. An F, Wang H, Liu Z, Wu F, Zhang J, Tao Q, et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2020 Nov 23;11(1):5928

48. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, Sussman R, Lanauze C, Ruella M, Gazzara MR, Martinez NM, Harrington CT, Chung EY, Perazzelli J, Hofmann TJ, Maude



- SL, Raman P, Barrera A, Gill S, Lacey SF, Melenhorst JJ, Allman D, Jacoby E, Fry T, Mackall C, Barash Y, Lynch KW, Maris JM, Grupp SA, Thomas-Tikhonenko A. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015 Dec;5(12):1282-95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1020. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26516065; PMCID: PMC4670800.
49. Majzner RG, Mackall CL. Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy. *Cancer Discov.* 2018 Oct;8(10):1219-1226. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.
50. Maude SL. Efficacy of humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed ALL. Maude SL, Barret DM, Rheingold SR, Aplenc R, Teachy DT et al. ASCO 2016 abstract 3007.
51. Lee DW, Kochendorfer JN, Settler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015 Feb 7: 385 (9967): 417-528.
52. Lee DW. Long-Term Outcomes Following CD19 CAR T Cell Therapy for B-ALL Are Superior in Patients Receiving a Fludarabine/Cyclophosphamide Preparative Regimen and Post-CAR Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Blood* (2016) 128 (22): 218. Abstract ASH 2016
53. Pan J, Yang JF, Deng BP, Zhao XJ, Zhang X, Lin YH, et al High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia.* 2017 Dec;31(12):2587-2593.
54. Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Pequignot E, Gill S, Luger SM, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):415-422
55. Gu, R, Liu F, Zou D, Xu Y, Lu Y, Li Bet al. Efficacy and safety of CD19 CAR T constructed with a new anti-CD19 chimeric antigen receptor in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 122. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00953-8>
56. Zhang X, Lu Xin-an, Yang Junfang, Zhang G Jingjing Li et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features. *Blood Advances* 2020. 2020 May 26;4(10):2325-2338. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001466
57. Shah NN, Lee DW, Yates B, Yuan CM, Shalabi H, Martin S, Wolters PL, Steinberg SM, Baker EH, Delbrook CP, Stetler-Stevenson M, Fry TJ, Stroncek DF, Mackall CL. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15):1650-1659. doi: 10.1200/JCO.20.02262. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764809; PMCID: PMC8274806.

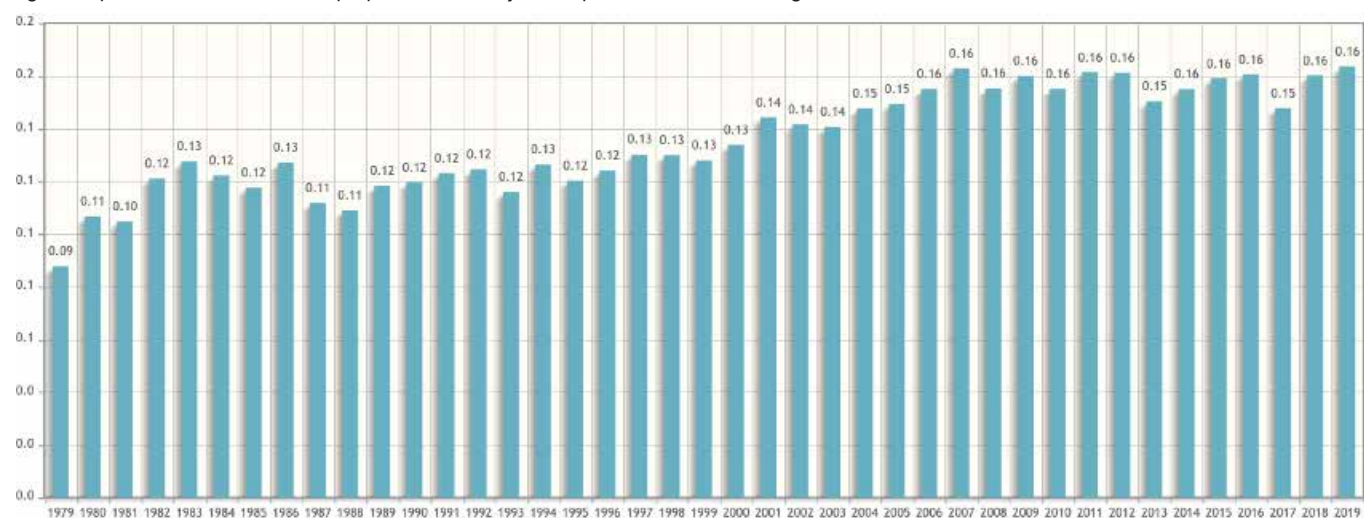
**Este artigo está em processo de publicação na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*.**

Tabela Suplementar 1: Taxas de mortalidade por leucemia linfoblástica aguda, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, no ano de 2019

Homens		Mulheres		Todos		
Faixa Etária	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa Específica
00 a 04	67	0,89	58	0,81	125	0,85
05 a 09	78	0,97	70	0,91	148	0,94
10 a 14	74	0,86	56	0,68	130	0,77
15 a 19	83	0,95	38	0,45	121	0,71
20 a 29	108	0,63	69	0,41	177	0,52
30 a 39	73	0,44	73	0,43	146	0,44
40 a 49	76	0,58	63	0,46	139	0,52
50 a 59	105	1,02	107	0,96	212	0,99
60 a 69	167	2,64	130	1,78	297	2,18
70 a 79	215	7,13	145	3,65	360	5,15
80 ou mais	166	13,31	187	9,07	353	10,67
Idade ignorada	0	0	0	0	0	0
Total	1.212	-	996	-	2.208	-
Taxa Bruta	-	1,2	-	0,96	-	1,08
Tx Padr. Mundial	-	1,21	-	0,87	-	1,03
Tx Padr. Brasil	-	1,25	-	0,89	-	1,05

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

Figura Suplementar 1: Mortalidade proporcional não ajustada por leucemia linfóide aguda, homens e mulheres, Brasil, entre 1979 e 2019



Fonte: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml?jsessionid=78355B182935245AAFA93CFB59532742#panelResultado>