

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.

III: Terapia celular com CAR-T anti-CD19 para pacientes com linfoma não-Hodgkin

Álvaro Alencar^{a*}, Alexandre V. Hirayama^{b*}, Diego V. Cléc,^c Marco Aurélio Salvino^d, Guilherme Perini^e,
Celso Arrais^{f,g}, Otávio Baiocchi^{g,h}, Leonardo Carvalho Palmaⁱ, Iago Colturato^j, Jorge Vaz^k,
Ricardo Chiattoni^l, Marcos de Lima^m, Jayr Schmidtⁿ, Samir Nabhan^o, Vanderson Rocha^{p,q},
Renato L. Guerino-Cunha^c e Carlos S Chiattoni^r

*contribuíram igualmente para a publicação

^aDepartamento de Medicina, Divisão de Hematologia, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Universidade de Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, EUA

^bDivisão de Pesquisa Clínica e Centro de Pesquisa Integrada de Imunoterapia, Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, Seattle, WA, EUA

^cDepartamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^dUnidade de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^eHospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^fDepartamento de Hematologia Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^gHospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

^hHospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

ⁱHospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^jHospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^kCentro de Câncer de Brasília (CETTRO), Brasília, DF, Brasil

^lUnidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^mPrograma Transplante de Medula Óssea e Terapia Celular, Universidade Estadual de Ohio, Columbus, OH, EUA

ⁿUnidade de Transplante de Medula Óssea, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil

^oUnidade de Transplante de Células-Tronco, Oncologia e Hematologia, Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, (HC UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^pServiço de Hematologia, Transfusão e Terapia Celular do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, (HC USP), São Paulo, SP, Brasil

^qHospital Vila Nova Star, São Paulo, Brasil

^rDepartamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVES

Terapia celular
Células CAR-T
Imunoterapia
Terapia celular adotiva
Terapia celular avançada
Linfoma não-Hodgkin

RESUMO

O tratamento e a evolução dos pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin de células B (LNH-B) passou por mudanças importantes nos últimos anos com o surgimento das terapias-alvo, como os anticorpos monoclonais, pequenas moléculas, conjugados anticorpo-droga e anticorpos bi-específicos. Mesmo assim, uma parcela significativa dos pacientes permanece refratária ou recidiva (R/R) às novas modalidades terapêuticas, constituindo, assim, uma necessidade médica não atendida. O emprego das células CAR-T para o tratamento de pacientes com LNH-B tem se mostrado uma terapia bastante promissora, com resultados expressivos em pacientes com doença R/R. As expectativas são altas quanto à iminente aprovação da terapia com células CAR-T no Brasil, com a qual espera-se impactar o prognóstico dos pacientes com LNH-B R/R. O objetivo deste artigo é oferecer um consenso de especialistas nas áreas de onco-hematologia e terapia celular, que atuam no Brasil e nos Estados Unidos, com intuito de discutir e fornecer recomendações no cenário atual do uso das células CAR T para pacientes com LNH-B.

Correspondência: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil
e-mail: carlos.chiattoni@terra.com.br

INTRODUÇÃO

O cuidado dos linfomas não-Hodgkin de células B (LNH-B) passou por mudanças substanciais nesta última década, com a introdução de terapias-alvo como os anticorpos monoclonais, pequenas moléculas, conjugados anticorpo-droga e anticorpos bi-específicos (1). Apesar dos avanços recentes, muitos pacientes ainda sucumbem à doença, com a maioria das mortes diretamente relacionadas à refratariedade à terapia (2), dado que demonstra a necessidade não atendida de novas estratégias para abordar as apresentações refratárias e multiplamente recidivadas (R/R).

Do ponto de vista histopatológico, o linfoma difuso de grandes células B (DGCB) é o subtipo mais comum de LNH-B, responsável por 25 - 40% dos casos (3). Embora a maioria dos pacientes com DGCB tratada na era de imunoterapia responda ao tratamento, 20% a 40% dos pacientes não atingirão a remissão ou recidivarão (4). Os pacientes com DGCB primariamente refratário (PR) têm um prognóstico particularmente reservado. No estudo SCHOLAR-1, um estudo internacional retrospectivo e com múltiplos coortes, os pacientes com doença PR, definidos como doença estável (DE) ou progressiva (DP) à quimioterapia e/ou com recidiva até 12 meses após o transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (auto-TCPH), apresentaram resultados desfavoráveis com as terapias de resgate padrão, com taxas de resposta global (RG) e resposta completa (RC) de 26% e 7%, respectivamente, e mediana de sobrevida global (SG) de 6,3 meses (2).

O linfoma de células do manto (LCM) recidivado/refratário também representa um grande desafio (5). O transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas (alo-TCPH) tem sido considerado uma opção teoricamente curativa, destinada, principalmente, aos pacientes jovens que alcançam uma segunda resposta com regimes de resgate (2). O seu papel, no entanto, diminuiu significativamente nos últimos anos devido à grave toxicidade (10-24% de mortalidade relacionada ao procedimento), altas taxas de recidiva (sobrevida livre de progressão [SLP] em 3 anos de 30 - 40%) (6-8) e eficácia de novos agentes. Contudo, até mesmo os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK, sigla em inglês para Bruton's tyrosine-protein kinase), a classe com maior efetividade no LCM em monoterapia, ainda oferecem um controle limitado da doença, o que ressalta a necessidade de novas terapias.

Os LNH-B de baixo grau são um grupo heterogêneo de linfomas de célula B maduras, de comportamento indolente, que acometem, com maior frequência, pacientes mais idosos. As recidivas são comuns e o prognóstico é desfavorável em pacientes com recidivas precoces.

As células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) são linfócitos T geneticamente modificados para reconhecerem um antígeno específico, independentemente do sistema HLA (sigla em inglês para human leukocyte antigen), com alvos que incluem, por exemplo, o CD19, um antígeno expresso na maioria dos linfócitos B. Em 2017, o primeiro produto comercial de células CAR-T foi aprovado pela agência regulatória norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de linfoma DGCB R/R após, pelo menos, duas linhas de tratamento – axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (9). Desde então, dois outros produtos, tisagenlecleucel (tisa-cel) e lisocabtagene maraleucel

(liso-cel), foram aprovados para a mesma indicação, com taxas de resposta completa (RC) e SLP em 12 meses que variaram de 40-64% e 44-49%, respectivamente (Tabela 1) (10-13). Outros produtos de células CAR-T foram subsequentemente aprovados para o tratamento de outros subtipos de linfomas de células B – brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) para o LCM R/R e axi-cel para o linfoma folicular (LF), após duas ou mais linhas de tratamento (14-17), com evidências de atividade também em outros LNH de baixo grau e melhor tolerabilidade que nas histologias mais agressivas (17).

Há grandes expectativas de que a iminente introdução da terapia com células CAR-T no Brasil contribuirá para melhorar os resultados do tratamento dos linfomas em nosso país. A complexidade significativa da terapia celular, entretanto, é um desafio crítico para sua devida implementação e cumprimento desses objetivos. Este consenso é baseado na opinião de especialistas em linfoma, com atuação no Brasil e Estados Unidos, que revisaram os dados atuais que apoiam o uso da terapia com células CAR-T nos LNH-B, e propõem uma abordagem preferencial para as diferentes etapas da implementação do tratamento com células CAR-T anti-CD19 no Brasil.

Linfoma DGCB

As células CAR-T anti-CD19 têm demonstrado uma eficácia notável no linfoma DGCB R/R. Os três produtos de células CAR-T anti-CD19 aprovados pelo FDA têm características diferentes quanto ao desenho e processo de manufatura, apesar de compartilharem o mesmo domínio de ligação ao antígeno (anticorpo FMC63 derivado de murino). O domínio coestimulatório (CD28 para axi-cel e 4-1BB para tisa-cel e liso-cel) é a diferença mais importante no desenho das células CAR-T, com repercussão direta na incidência e gravidade das toxicidades relacionadas às células CAR-T – a síndrome da liberação de citocinas (CRS, sigla em inglês para cytokine release syndrome) e a síndrome neurotóxica associada a células imunoefetoras (ICANS, sigla em inglês para immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) – bem como na persistência das células CAR-T.

A comparação entre os diferentes estudos com células CAR-T no linfoma DGCB é difícil, não só devido a essas distinções, mas também devido às diferenças nos desenhos dos estudos e na seleção de pacientes. Ao comparar o processo de manufatura dos diferentes produtos de células CAR-T, por exemplo, os linfócitos iniciais obtidos por plasmaferese podem ser criopreservados para o tisa-cel, o que confere uma flexibilidade logística, mas pode ter um impacto na confiabilidade e no tempo de manufatura. Falhas de manufatura foram raras nos estudos ZUMA-1 (estudo pivotal do axi-cel) e TRANSCEND (estudo central do liso-cel), mas ocorreram em cerca de 7% dos pacientes incluídos no estudo JULIET (estudo central do tisa-cel). Óbitos decorrentes de progressão da doença de base durante a manufatura das células CAR-T ocorreram em 10% dos pacientes nos estudos JULIET e TRANSCEND, o que demonstra a agressividade da doença e, possivelmente, uma população de maior risco, em comparação à do estudo ZUMA-1 (Tabela 1) (2,10,18,19).

Entre os pacientes que receberam células CAR-T anti-CD19 nos diferentes estudos clínicos, as taxas de RG e RC variaram de 52 a 83% e de 40 a 58%, respectivamente. Remissões prolongadas foram observadas em um subgrupo de pacientes, particularmente aqueles que atingiram RC, com um platô observado após 18 me-

ses em 35 a 40% dos pacientes, sugerindo que alguns pacientes podem ter sido curados com esta abordagem. Os três produtos aprovados pelo FDA demonstraram um ganho notável de SG quando comparados aos resultados com quimio-imunoterapia do estudo SCHOLAR-1 (Tabela 1 (2,10,18,19)).

Mesmo considerando que a ocorrência de CRS e ICANS estão claramente relacionadas ao construto do produto celular, e que houve maior incidência e gravidade de CRS e ICANS (e, conseqüentemente, uso de tocilizumabe e corticosteroides) nos estudos com o axi-cel (Tabela 1) (2,10,18,19), é difícil realizar qualquer análise comparativa entre os produtos e os diferentes estudos, uma vez que os sistemas de classificação e o manejo das toxicidades variaram significativamente entre eles. As experiências atuais de mundo real têm permitido a comparação de perfis de toxicidade entre os produtos, a partir da união das sociedades de hematologia para a criação de critérios uniformes de classificação e manejo da toxicidade.

em 91% e 63% dos pacientes, respectivamente, embora nenhuma morte relacionada a CRS ou a eventos neurológicos tenha sido observada (16). Dados preliminares do estudo TRANSCEND-NHL-001, um estudo clínico fundamental, que avaliou o liso-cel em cenário semelhante, mostrou resultados promissores com um perfil de toxicidade aceitável e taxas muito altas de resposta (24).

A terapia com células CAR-T, provavelmente, transformará o cenário terapêutico e o papel do transplante no LCM R/R. Contudo, algumas questões devem ser consideradas: o tratamento com células CAR-T é viável e eficaz em pacientes com doença ativa, mas o seguimento é curto, comparado com aquele do alo-TCPH; o alo-TCPH depende da disponibilidade de um doador, o que não é necessário para a terapia com células CAR-T, e a taxa de falha na manufatura do brexucabtagene autoleucl foi de somente 4% (25,26). Mesmo o papel do auto-TCPH no LCM tem sido atualmente questionado. Revisões recentes com dados do mundo

Figura 1: Algoritmo de tratamento recomendado para o manejo do linfoma DGCB R/R (20).

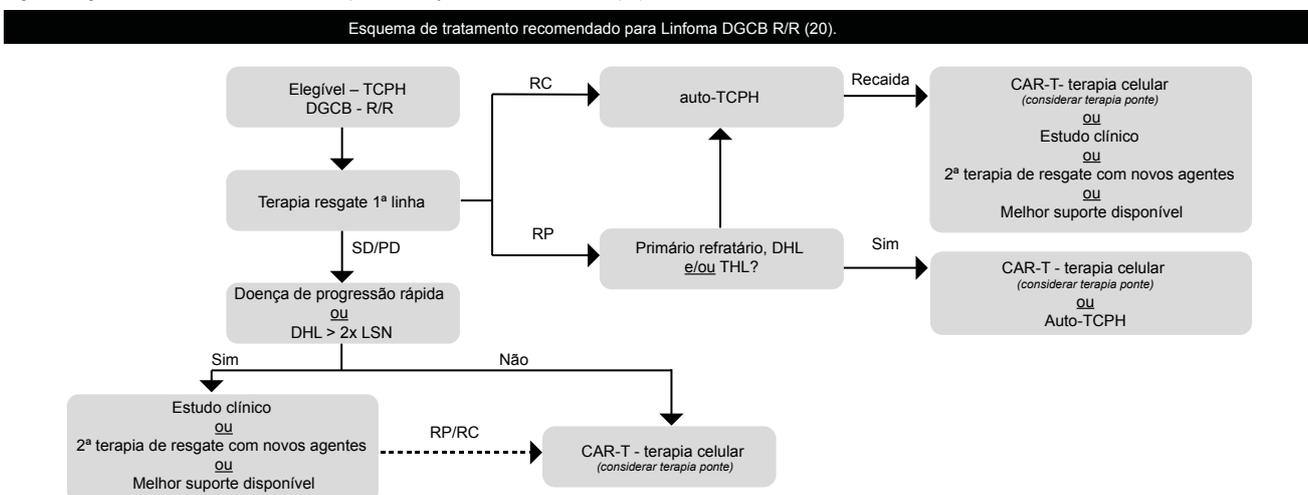


Figura 1. Algoritmo para o manejo do linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (DGCB) recidivado/refratário (R/R) adaptado de Alencar AJ et al (21). A resposta ao tratamento foi baseada nos critérios LYRIC (Cheson BD et al) (22). O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (alo-TCPH) pode ser considerado em vez do transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (auto-TCPH) em casos selecionados de falha na mobilização. CAR, sigla em inglês para receptor de antígeno quimérico; RC, resposta completa; DHL, sigla em inglês para double hit lymphoma; LDH, lactato desidrogenase; RP, resposta parcial; DE/DP, doença estável/progressiva; THL, sigla em inglês para triple hit lymphoma; LSN, limite superior do normal.

LCM

Brexucabtagene autoleucl foi o primeiro produto de terapia celular aprovada pelo FDA para o tratamento do LCM com base nos resultados do estudo ZUMA-2 (23), um estudo aberto multicêntrico de fase 2 que avaliou a terapia com células CAR-T anti-CD19 em pacientes com LCM R/R, com recaídas após até cinco tratamentos anteriores, incluindo os inibidores de BTK. Sessenta e oito dos 74 pacientes incluídos (92%) receberam a infusão de células CAR-T, a maioria deles com características de alto risco (mutação em TP53, Ki-67 > 30% e histologia blastóide/pleomórfica em 17%, 82%, e 31% dos casos, respectivamente). A RG em todos os pacientes foi de 85%, com 59% de RC, e a SLP e a SG estimadas em 1 ano foram de 61% e 83%, respectivamente. A principal causa de morte foi progressão de doença (21%), seguida de complicações infecciosas em 2 pacientes (3%). Todos os pacientes tiveram ao menos um evento adverso, sendo o mais frequente as toxicidades hematológicas. CRS e ICANS ocorreram

real incluindo 3.455 pacientes não demonstraram impacto do auto-TCPH na SG (27). Finalmente, o impacto econômico relevante e o acesso à terapia com células CAR-T, ambos provavelmente limitados no Brasil no início, devem ser considerados. A integração da terapia com células CAR-T no algoritmo de tratamento do LCM ainda está longe de ser estabelecida. Dados de seguimento a longo prazo e estudos futuros serão cruciais para definir o melhor momento onde deverá ser considerada.

LNH-B de baixo grau

Os dados sobre o uso da terapia com células CAR-T anti-CD19 no LF, até o momento, foram apresentados apenas em formato de resumo, mas foram impressionantes o bastante para levar a uma rápida aprovação pelo FDA. Em uma análise preliminar de 146 pacientes, após uma mediana de seguimento de 17,5 meses, incluindo 84 pacientes com LF, a RG foi de 94% com 80% de RC, sem nenhum impacto de POD24, status refratário ou número

de linhas de tratamento anteriores na resposta. A mediana de duração da resposta não foi alcançada no momento do cutoff dos dados, com SLP estimada em 12 meses de 74% e SG de 93%. CRS de grau 3 ou superior foi observada em 6% dos pacientes, e em 15% dos pacientes com LF, com dois óbitos (falência múltipla de órgãos e dissecação da aorta não relacionada ao axi-cel), claramente menor do que o observado com o axi-cel no LNH de células B de alto grau (28).

Relatos adicionais têm sugerido atividade da terapia celular nos LNH-B de baixo grau. Em uma revisão recente, de 21 pacientes tratados com terapia com células CAR-T, 8 com LF, a taxa de RC foi 88%, com todos os pacientes que atingiram RC permanecendo em remissão após uma mediana de seguimento de 24 meses. CRS e ICANS ocorreram em 50% dos pacientes, sem eventos adversos graves (29). Respostas excelentes foram também vistas na leucemia linfocítica crônica (LLC) com taxa de RG de 74%, incluindo 21% de RC, o que destaca o potencial das células CAR-T anti-CD19 nesse cenário (30-33).

Seleção de pacientes

As aprovações mais recentes para o tratamento do LF e LCM ainda não dispuseram de tempo suficiente de experiência de mundo real. Por outro lado, os produtos comerciais de células CAR-T estão disponíveis desde 2017 e dados extensos de experiências de mundo real confirmaram sua efetividade, com taxas de resposta e sobrevida muito semelhantes aos estudos clínicos originais (5, 33). As bulas aprovadas pelo FDA, todavia, não define nenhum critério específico de elegibilidade, além do número de linhas anteriores de tratamento, mas a experiência prática tem demonstrado que a seleção adequada dos pacientes é uma etapa crucial para se obter resultados bem-sucedidos com a terapia celular.

Dois questões distintas têm um papel crítico na seleção dos pacientes: a funcionalidade orgânica e os marcadores preditivos de resposta. Dados retrospectivos de pacientes tratados com produtos comerciais demonstraram uma tendência de menores taxas de resposta e duração de resposta para aqueles que não atendiam os critérios originais de elegibilidade dos estudos clínicos que levaram à aprovação de determinado produto (18). Enquanto respostas impressionantes têm sido observadas, mesmo nos quadros altamente refratários ou com massas bulky, 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 LNH-B (34-36). Mesmo que ainda estejamos tentamos estabelecer a melhor sequência de tratamento com a terapia celular e os agentes de resgate recentemente aprovados pelo FDA, como o anticorpo anti-CD19 tafasitamab, ou os conjugados anticorpo-droga, polatuzumab e loncastuximab, a lista de opções em progressiva expansão nos permite, no mínimo, uma seleção mais cuidadosa dos melhores candidatos à terapia com células CAR-T.

Isto é particularmente desafiador no sistema de saúde brasileiro, onde muitos desses agentes ainda não estão disponíveis e o acesso à terapia com células CAR-T será, pelo menos no início, muito limitado. É imprescindível, portanto, que as equipes levem essas questões em consideração ao selecionarem os pa-

cientes que serão tratados com terapia celular no contexto dos LNH-B R/R.

A Figura 1 propõe uma abordagem para a seleção dos pacientes para o tratamento com células CAR-T anti-CD19 no contexto brasileiro atual. O auto-TCPH continua sendo a terapia de segunda linha padrão no manejo no DGCB R/R. Todo paciente considerado elegível para o auto-TCPH deve receber, previamente, esquema de quimioimunoterapia de resgate, se estiver fora de um estudo clínico. Aqueles com RC, em especial, aqueles com RC metabólica avaliada por PET/CT, devem ser submetidos ao auto-TCPH como consolidação. Os pacientes com RP ainda podem ser considerados para o auto-TCPH, porém aqueles com características de doença associadas a alta probabilidade de quimiorrefratariedade, como o LNH-B de alto grau double-hit ou triple-hit, ou linfoma primariamente refratário, devem ser considerados para a terapia com células CAR-T. Da mesma forma, os pacientes com doença estável (SD) ou progressiva (PD) após a terapia de resgate, devem ser preferencialmente considerados para a terapia celular. Tendo-se em vista as falhas após o tratamento com células CAR-T mais frequentemente observadas em pacientes com doença rapidamente progressiva, opções alternativas, como um segundo resgate com novos agentes ou terapias ponte, cna tentativa de alcançar um melhor controle da doença, devem ser consideradas antes do tratamento com células CAR-T. Essa abordagem proposta visa selecionar os melhores candidatos, que mais podem se beneficiar da terapia com células CAR-T, pelo menos, na fase inicial no Brasil, quando a disponibilidade do produto será extremamente limitada e resultados bem-sucedidos serão fundamentais para uma implementação consistente.

Estratégias de terapia ponte antes do tratamento com células CAR-T para LNH-B

Muitos pacientes candidatos à terapia com células CAR-T têm doença sintomática que pode ser fatal se não tratada durante o período de manufatura das células geneticamente modificadas. A terapia ponte (TP), administrada após a aférese e antes da infusão das células CAR-T, pode incluir corticosteróides, quimioterapia, terapia alvo ou radioterapia (RT). De acordo com as diretrizes do documento “Best practices recommendation of the European Society for Blood and Marrow Transplantation”, o objetivo da terapia ponte é evitar a progressão de doença clinicamente significativa que leva ao comprometimento da função dos órgãos ou quaisquer outras complicações que possam impedir que o paciente prossiga com a linfodepleção e o recebimento das células CAR-T.

A TP idealmente não deveria induzir complicações maiores, como infecções, sangramento ou qualquer disfunção de órgão que possam interferir na terapia de linfodepleção planejada e a infusão de células CAR-T. A TP pode ser omitida se houver doença de baixa carga tumoral e/ou o tempo esperado para a manufatura das células CAR-T seja breve. As drogas imunossupressoras com meia-vida mais longa, como o alemtuzumabe, daratumumabe, inibidores de checkpoint ou brentuximabe vedotina, podem interferir na expansão ou persistência de células CAR-T infundidas e devem ser evitadas. Ao escolher a TP para o linfoma, os fatores a serem considerados incluem resposta anterior à quimioimunoterapia, carga tumoral global, distribuição

Tabela 1 – Estudos que levaram à aprovação da terapia com células CAR-T no linfoma não Hodgkin de células B nos EUA.

Estudo	ZUMA-1 (13)	JULIET (10)	TRANSCEND (12)	ZUMA-2 (16)	ZUMA-5(17)
Indicação	DLBCL	DLBCL	DLBCL	MCL	FL (grau 1-3A)
	PMBCL	TFL	PMBCL		MZ
	tFL	HGBCL	tFL		
	HGBCL		HGBCL		
Principais critérios de inclusão	Pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento	Pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento	Pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento	Até 5 linhas anteriores de tratamento	Pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento
	ECOG 0-1	ECOG 0-1	ECOG 0-2	ECOG 0-1	ECOG 0-1
	ANC ³ 1.000/uL	ANC ³ 1.000/uL	Nenhuma contagem mínima	ANC ³ 1.000/uL	ANC ³ 1.000/uL
	ALC ³ 100/uL	ALC ³ 300/uL		ALC ³ 100/uL	ALC ³ 100/uL
	Contagem de plaquetas ³ 75.000/uL	Contagem de plaquetas ³ 50.000/uL		Contagem de plaquetas ³ 75.000/uL	Contagem de plaquetas ³ 75.000/uL
	CrCl ³ 60 mL/min	CrCl ³ 60 mL/min		CrCl ³ 60 mL/min	CrCl ³ 60 mL/min
			CrCl > 30 mL/min		
	EF ³ 50% sem derrame pericárdico	EF ³ 45%		EF ³ 50% sem derrame pericárdico	EF ³ 50% sem derrame pericárdico
			EF ³ 40%		
	Sem derrame pericárdico clinicamente significante			Sem derrame pericárdico clinicamente significante	Sem derrame pericárdico clinicamente significante
	O2 sat > 92% em ar ambiente			O2 sat > 92% em ar ambiente	O2 sat > 92% em ar ambiente
		O2 sat > 91% em ar ambiente			
			O2 sat > 92% em ar ambiente		
Principais critérios de exclusão	Sem alotransplante anterior	Sem alotransplante anterior		Sem alotransplante anterior	Sem alotransplante anterior
	Sem envolvimento ativo de SNC ou histórico de envolvimento	Sem envolvimento ativo de SNC	Envolvimento exclusivo de SNC	Sem envolvimento ativo de SNC ou histórico de envolvimento	Sem autotransplante há 6 meses
		No PMBCL			Sem envolvimento ativo de SNC ou histórico de envolvimento
Terapia ponte permitida	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO
Falha na manufatura, n (%)	1 (1)	12 (7)	2 (1)		
Taxa de RC (%)	58 [¶] /54 [#]	40	53	67	76
Estimativa SLP (%)	24 meses: 72 (para pacientes em RC aos 3 meses)	12 meses: 83 (para pacientes em RC/RP aos 3 meses)	12 meses: 65 (para pacientes em RC)	12 meses: 61 (para pacientes em RC)	12 meses: 74 (para pacientes em RC)
Estimativa SG (%)	24 meses: 50.5	12 meses: 49	12 meses: 57.9	12 meses: 83	12 meses: 93
CRS de qualquer grau/ grau ≥ 3, n (%)	94 (93)/ 13 (13)	64 (58)/ 24 (22)	113 (42)/ 6 (2)	62 (91) / 10 (15)	-- / -- (7)
Eventos neurológicos de qualquer grau/ grau ≥ 3, n (%)	65 (64)/ 28 (28)	23 (21)/ 13 (12)	80 (30)/ 27 (10)	43 (63) / 21 (31)	-- / -- (19)
Uso de tocilizumabe (%)	45 (29)	14 (10)	18 (10)	42 (70)	

Abreviações: RC, remissão completa; CrCl, clearance de creatinina; CRS, síndrome de liberação de citocinas; EF, fração de ejeção; DLBCL, linfoma difuso de grandes células B; MZ, linfoma de zona marginal; PMBCL, linfoma mediastinal primário de grandes células B; tFL, linfoma folicular transformado, HGBCL, linfoma de células B de alto grau; MCL, mantle cell lymphoma; ANC, contagem de neutrófilos; ALC, contagem de linfócitos; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group status performance

e locais de envolvimento tumoral. Enquanto agentes parenterais, como rituximabe, gencitabina, oxaliplatina, bendamustina, ou até quimioterapia oral, como etoposídeo ou ciclofosfamida, e novos agentes-alvo, como lenalidomida e ibrutinibe, podem ser considerados, altas doses de corticosteróides por quatro dias, repetida quando necessária, ou a RT para massas sintomáticas ou muito grandes, tendem a ser preferidas, uma vez que evitam a mielossupressão adicional desnecessária em pacientes que são altamente quimiorrefratários (37).

Não está claro ainda se a TP afeta o resultado da terapia com células CAR-T (38). O US Lymphoma CAR-T Consortium avaliou retrospectivamente a influência da TP em 298 casos de linfoma DGCB R/R em que se pretendia tratar com axi-cel em 17 instituições acadêmicas. A TP, que não foi permitida no estudo ZUMA-1, que levou à aprovação de axi-cel, foi usada em 53% dos pacientes. Destes, 54% receberam quimioterapia com ou sem outras terapias, 23% usaram corticosteróides, 12% receberam RT com ou sem corticosteróides, e 10% utilizaram terapias-alvo, como lenalidomida ou ibrutinibe como agente único. A TP foi associada com a pior SG. Os pacientes que receberam TP tinham maior probabilidade de ter características prognósticas desfavoráveis no momento da aférese, como escala de ECOG de 2-3, índice prognóstico internacional (IPI) ≥ 3 , doença bulky, ou DHL elevada (11).

Estudos pré-clínicos sugeriram uma sinergia potencial entre a RT e a terapia com células CAR-T. Baixas doses de RT aparentemente sensibilizam as células tumorais negativas para o antígeno para a apoptose mediada pelas CAR-T, ao tornarem as células tumorais suscetíveis à morte celular mediada pelo ligante que induz a apoptose relacionada ao fator de necrose tumoral (TRAIL) (39). A RT também aumenta a migração de células T citotóxicas às áreas irradiadas, reverte a exaustão de células T e diversifica o repertório de receptores de células T nos linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) (40). Além disto, a atividade imunomodulatória complementar, através da indução de maior expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC)-1 e da liberação de antígenos pelas células irradiadas, pode aumentar a imunidade específica contra o tumor nos locais irradiados ou a distância (21,41).

Estudos retrospectivos avaliaram o papel da RT como TP para a terapia com células CAR-T. Em uma revisão retrospectiva com 12 pacientes destinados a receber a RT como ponte antes da terapia com axi-cel, 10 receberam a RT após a aférese e 7 receberam tratamento sistêmico concomitante. Onze pacientes receberam a infusão de axi-cel com sucesso. Houve uma tendência de diminuição da SLP em 1 ano entre aqueles que receberam qualquer tipo de TP (29%, comparado a 44% para aqueles que não receberam TP - $p = 0.06$) (42). Numa segunda revisão com 148 pacientes, 124 (84%) foram tratados com sucesso com células CAR-T. Metade necessitou da TP. A RT ponte em monoterapia ($n = 11$, 65%) foi associada com taxas maiores de RG e RC, comparada à terapia sistêmica isoladamente ($n = 6$, 35%) (RG de 100% x 67%, $p = 0.03$; e RC de 82% x 38%, $p = 0.01$), e mesmo à coorte não submetida à TP ($n = 62$) (RG de 100% x 82%, $p = 0.13$; e RC de 82% x 48%, $p = 0.04$) (38,43).

Outro estudo retrospectivo com 46 pacientes com linfoma DGCB R/R tratados com células CAR-T anti-CD19 comerciais – axi-cel ($n = 21$) e tisa-cel ($n = 25$) – a TP foi dividida em dois grupos: TP de alta intensidade, incluindo a quimioterapia +/- imunoterapia; e de TP de baixa intensidade, incluindo os anticorpos monoclo-

nais rituximabe e brentuximabe, lenalidomida e dexametasona. Trinta pacientes (65%) receberam TP de alta intensidade e 16 pacientes (35%), TP de baixa intensidade ou não receberam TP. Os pacientes que receberam TP de alta intensidade apresentavam mais fatores prognósticos desfavoráveis. Apenas 2 dos 46 pacientes não receberam a infusão de células CAR-T planejada. Não houve diferença na resposta à terapia celular entre os grupos alta e baixa intensidade, com 57% progredindo durante a TP. As taxas de CRS e ICANS foram maiores no grupo de alta intensidade (44).

Novos agentes também foram testados como TP. Em um estudo retrospectivo em 26 centros alemães, polatuzumabe vedotina associado a bendamustina e rituximabe (Pola-BR) foi usado como TP em 41 pacientes. Nesta coorte, 51,2% dos pacientes realizaram a TP e a infusão de células CAR-T com sucesso, resultando em SG em 6 meses de 77.9%, desde o início da TP. O polatuzumabe vedotina isoladamente demonstrou uma taxa de resposta global de 40% e também pode ser considerado como uma opção de TP (45).

Finalmente, o efeito de modulação de células T do ibrutinibe pode impactar os resultados das células CAR-T. Em modelos humanos de xenoinxerto de leucemia linfoblástica aguda (LLA) resistente e leucemia linfocítica crônica (LLC), o ibrutinibe melhorou a enxertia das células CAR-T e a eliminação tumoral. Em um estudo de fase 1/2 em pacientes com LLC R/R, a introdução de ibrutinibe na terapia com células CAR-T reduziu a incidência de CRS grave e aumentou a taxa de resposta (88% versus 56%, $p = 0.06$), tornando o ibrutinibe uma estratégia de TP interessante na LLC e no LCM (46). Estudos em andamento estão avaliando a significância clínica desses achados. É também importante notar que este efeito pode não ser universal para todos os agentes dessa classe, uma vez que as moléculas mais novas produzem inibição mais seletiva da BTK.

Incorporação da terapia com células CAR-T pelos sistemas de saúde público e privado brasileiro

Vários desafios são esperados na implementação bem-sucedida desta modalidade de terapia celular em países emergentes, onde sistemas de saúde públicos e privados coexistem, tal como no Brasil.

Os quatro produtos de células CAR-T anti-CD19 comercialmente disponíveis nos Estados Unidos, apresentam preços entre US\$ 373.000 e US\$ 475.000, apenas para a manufatura (47,48). Custos adicionais com honorários de profissionais de saúde e hospitais podem facilmente dobrar o valor destes tratamentos. Modalidades de reembolso baseadas nos resultados foram implementadas em vários países, inclusive nos Estados Unidos (48) e na Europa (49), e parecem ser a melhor abordagem para minimizar o impacto financeiro. Ainda assim, os estudos de custo-efetividade têm demonstrado que a terapia com células CAR-T pode ser custo-efetiva, quando comparada a várias linhas consecutivas de tratamento, que também são associadas a custos altos, porém com resultados inferiores, quando comparadas aos obtidos com as células CAR-T (48,50).

Enquanto alternativas para produtos comerciais, tais como os protocolos de pesquisa com produtos manufaturados localmente, podem melhorar o acesso no sistema de saúde público, tais iniciativas ainda demandam um investimento financeiro e intelectual significativo.

A estrutura e a qualidade representam barreiras adicionais esperadas. Programas de acreditação, como FACT, JACIE e da AABB, recomendados para os centros que utilizarão as células CAR-T, bem como o treinamento multidisciplinar intensivo e adequação da infraestrutura para o processamento das células, aumentam os custos de implementação (37). Dessa forma, tem sido uma tendência na Europa e nos Estados Unidos que os centros de terapia celular sejam desenvolvidos em locais com expertise em alo-TCPH. A logística será outra barreira particularmente importante para a implementação da terapia com células CAR-T no Brasil, uma vez que o encaminhamento dos pacientes para centros especializados será um desafio num país com dimensões continentais e recursos limitados.

Contudo, apesar de todos os desafios, espera-se que a terapia com células CAR-T esteja disponível em breve para os pacientes com linfoma no Brasil. O registro dos pacientes e estudos pós-marketing devem ser considerados como ferramentas importantes para a vigilância dos resultados e o refinamento progressivo dos processos envolvidos (37,51).

CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T anti-CD19 revolucionou o panorama do tratamento do LNH-B recidivado ou refratário e é uma opção segura e efetiva neste cenário de prognóstico desfavorável. A seleção adequada dos pacientes é crucial para garantir que essa terapia onerosa, e com disponibilidade limitada, seja oferecida aos pacientes que mais podem se beneficiar dela. Especialmente no contexto do DGCB, onde há mais dados disponíveis e as opções alternativas ainda são escassas, um algoritmo para o manejo da doença recidivada/refratária incorporando as células CAR-T anti-CD19 é recomendado por este Consenso. No entanto, ele pode evoluir com o tempo, à medida que novos agentes eficientes não-quimioterápicos de resgate estão surgindo e estudos avaliando o papel do auto-TCPH estão em andamento. Da mesma forma, mais dados são necessários para integrar as células CAR-T anti-CD19 nos algoritmos de tratamento dos demais de LNH-B.

REFERÊNCIAS

1. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013–22.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8.
3. AM P, J D, BN N, KA M, HK M-H, M B, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica* [Internet]. 2016 Sep 30 [citado 2021 Jul 19];101(10):1244–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354024/>
4. MJ M, H G, JP J, TE W, C H, CA T, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Apr 1 [citado 2021 Jul 19];32(10):1066–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550425/>
5. P M, K M, JP L, J R, A G, N W-J, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2016 Mar 24 [citado 2021 Jul 19];127(12):1559–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764355/>
6. M H, W S, KW A, J C, MS C, TS F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Apr [citado 2021 Jul 19];19(4):625–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333532/>
7. S LG, N K, N D, A N, K B, I Y-A, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2012 [citado 2021 Jul 19];23(10):2695–703. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440229/>
8. G C, GM S, K K, J L, R P, K T, et al. Outcome following Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (RIC AlloSCT) for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL): a study of the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010 Oct [citado 2021 Jul 19];16(10):1419–27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399879/>
9. Qualls D, Salles G. Optimizing CAR T cell therapy in lymphoma. 2021;
10. 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.
11. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. <https://doi.org/10.1200/JCO1902104>. 2020 May 13;38(27):3119–28.
12. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* [Internet]. 2020 Sep 19 [citado 2021 Jul 18];396(10254):839–52. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620313660/fulltext>
13. 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.
14. Hirayama A V., Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Pender BS, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood*. 2019;134(7):636–40.
15. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545–54.
16. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory

Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331–42.

17. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucelel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):40–1.

18. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen P-H, Wright K, et al. Axicabtagene Ciloleucelel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. <https://doi.org/10.1200/JCO1902103>. 2020 Jul 15;38(27):3095–106

19. Mian A, Wei W, Winter AM, Khouri J, Jagadeesh D, Anwer F, et al. Outcomes and factors impacting use of axicabtagene ciloleucelel in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from an intention-to-treat analysis. <https://doi.org/10.1080/1042819420201864349> [Internet]. 2020 [citado 2021 Jul 18];62(6):1344–52. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2020.1864349>

20. T J, M B, AJ K, EA C, SK H, SS N, et al. WLYmphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019 [citado 2021 Jul 19];25(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446199>

21. Alencar AJ, Moskowitz CH. Autologous Stem Cell Transplantation in the Management of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 10;39(5):467–475. doi: 10.1200/JCO.20.01751. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33434059.

22. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2489–2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27574190.

23. CA J, MV M. C(h)AR-ting a new course in incurable lymphomas: CAR T cells for mantle cell and follicular lymphomas. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Nov 24 [citado 2021 Jul 19];4(22):5858–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232481/>

24. Palomba ML, Gordon LI, Siddiqi T, Abramson JS, Kamdar M, Lunning MA, et al. Safety and Preliminary Efficacy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Receiving Lisocabtagene Maraleucelel in Transcend NHL 001. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):10–1.

25. J G, DG M. Allogeneic Transplantation and Chimeric Antigen Receptor-Engineered T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2020 Oct 1 [citado 2021 Jul 19];34(5):957–70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861289/>

26. M M, C V, AM B, A C, A F, S F, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 2 [citado 2021 Jul 19];13(2):1–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466784>

27. Martin P, Wang M, Kumar A, Qi K, Daly K, et al. Real-world (RW) treatment (tx) patterns and outcomes of 3,455 previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) patients (pts) in U.S. routine clinical practice. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract #:7504

28. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Pashna N, Munshi PN, Casulo C, et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucelel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hod-

gkin Lymphoma (iNHL) (Abstract #700)

29. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Pender BS, Hawkins RM, Vakil A, Steinmetz RN, Riddell SR, Maloney DG, Turtle CJ. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood*. 2019 Aug 15;134(7):636–640. doi: 10.1182/blood.2019000905. PMID: 31648294; PMCID: PMC6695558

30. Fraietta, J.A.; Lacey, S.F.; Orlando, E.J.; Pruteanu-Malini, I.; Gohil, M.; Lundh, S.; Boesteanu, A.C.; Wang, Y.; O'Connor, R.S.; Hwang, W.-T.; et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Med*. 2018, 24, 563–571.

31. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365:725–733;

32. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2017;35:3010–3020].

33. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouse R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucelel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(21).

34. Mian A, Wei W, Winter AM, Khouri J, Jagadeesh D, Anwer F, et al. Outcomes and factors impacting use of axicabtagene ciloleucelel in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from an intention-to-treat analysis. <https://doi.org/10.1080/1042819420201864349> [Internet]. 2020 [citado 2021 Jul 18];62(6):1344–52. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2020.1864349>

35. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(22):5607–15.

36. Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, Mousa MS, Krivenko GS, Lazaryan A, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucelel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(14):3268–76.

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. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, Strati P, Fang P, Hawkins MC, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucelel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(13):2871–83

39. DeSelm C, Palomba ML, Yahalom J, Hamieh M, Eyquem J, Rajasekhar VK, et al. Low-Dose Radiation Conditioning Enables CAR T Cells to Mitigate Antigen Escape. *Mol Ther* [Internet]. 2018;26(11):2542–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.09.008>

40. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015;520(7547):373–7.

41. Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, Zhu S, Mourad WF, Yan W, et al. Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: A critical review on timing, dose and fractiona-

tion. *Front Oncol*. 2018;8(DEC).

42. Sim AJ, Jain MD, Figura NB, Chavez JC, Shah BD, Khimani F, et al. Radiation Therapy as a Bridging Strategy for CAR T Cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Dec 1;105(5):1012-1021

43. Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA, Uche C, Xiao Y, Arscott WT, et al. Bridging Radiation Therapy Before Commercial Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 2021 Jul 18];108(1):178-88. Disponível em: <http://www.redjournal.org/article/S036030162031138X/fulltext>

44. CA J, MV M. C(h)AR-ting a new course in incurable lymphomas: CAR T cells for mantle cell and follicular lymphomas. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Nov 24 [citado 2021 Jul 19];4(22):5858-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232481/>

45. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv* [Internet]. 2021;5(13):2707-16. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34196677>

46. Gauthier J, Hirayama A V., Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*.

2020;135(19):1650-60.

47. AE H, MC C. CAR T-cells: costs, comparisons, and commentary. *J Med Econ* [Internet]. 2019 Jul 3 [citado 2021 Jul 19];22(7):613-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747012/>

48. S F, DS R, SD R, CJ T, JA R. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 2021 Jul 19];55(9):1706-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474570/>

49. J J, E H, P K. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark access Heal policy* [Internet]. 2020 Jan 1 [citado 2021 Jul 19];8(1):1715536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082514/>

50. JK L, LS M, MA S, JI B, DK O, JD G-F. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Aug 20 [citado 2021 Jul 19];37(24):2105-19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157579/>

51. D S, C B, ML P, G S, RJ L, MA P, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Oct 13 [citado 2021 Jul 19];4(19):4669-78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002134/>

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