

KYMRIAH®: TERAPIA GÊNICA PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B

KYMRIAH®: GENETIC THERAPY FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

CARRARO, Lauryen S. S.¹; CARVALHO, Tamiris O.¹; TAKETANI, Natália F.²;

¹Graduandas do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco; ²Professora do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco

tami.carvalho@hotmail.com

RESUMO. Desde o conhecimento do DNA como unidade básica de hereditariedade, a habilidade de fazer modificações pontuais no genoma humano para avanços terapêuticos tem sido o objetivo da medicina moderna. A terapia gênica destina-se ao melhoramento genético pela correção de genes mutados, a fim de interceder na progressão de doenças ou na correção de qualquer disfunção do organismo. Visa o tratamento para um grande número de doenças substituindo métodos convencionais, desde doenças hereditárias, degenerativas, câncer e doenças infecciosas. Fazem parte de um experimento de terapia gênica, o isolamento do gene de interesse, a construção de um vetor para transferência do gene para célula-alvo e as técnicas de transferência. Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a primeira terapia gênica nos Estados Unidos, o Kymriah®, destinado para tratamento de Leucemia Linfóide Aguda em pacientes pediátricos e adultos jovens. Nele, as células T do paciente são modificadas a fim de reconhecer um antígeno específico das células B, de modo que ao serem infundidas novamente no paciente elas ataquem as células leucêmicas. Para o tratamento da LLA, atualmente, estão disponíveis alguns tratamentos como o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, onde se utiliza o sangue e seus componentes para combater, amenizar e sanar determinadas patologias. Com o objetivo de comparar ambas as terapias, essa revisão bibliográfica observou que a manifestação da Síndrome da Liberação de Citocinas é um dos efeitos adversos mais graves na terapia Kymriah®, enquanto que no TCTH, a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro é uma das maiores causas de mortalidade pós-transplante. Além disso, as taxas de remissão chegam até 81% para pacientes tratados com a terapia genética, e 54% para transplantados. Com a aprovação dessa terapia, há a promessa de benefícios significativos, mas a um custo social considerável e com toxicidades as quais devem ser melhoradas em testes futuros.

Palavras-chave: terapia gênica, leucemia, tratamento, células T.

ABSTRACT. Since the knowledge of DNA as a basic unit of heredity, the ability to make punctual modifications in the human genome for therapeutic advances has been the goal of modern medicine. Gene therapy is intended for genetic improvement by the correction of mutated genes in order to intercede in the progression of diseases or in the correction of any dysfunction of the organism. It aims to treat a large number of diseases by replacing conventional methods, from hereditary, degenerative diseases, cancer and infectious diseases. Part of a gene therapy experiment is the isolation of the gene of interest, the construction of a vector for gene transfer to target cell and transfer techniques. Recently, the Food and Drug Administration (FDA) approved the first gene therapy in the United States, Kymriah®, for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients and young adults. In it, the patient's T cells are modified to recognize a B cell specific antigen, so that upon being infused back into the patient they attack the leukemic cells. For the treatment of ALL, currently, some

treatments are available such as Hematopoietic Stem Cell Transplantation, where blood and its components are used to combat, improve and cure certain pathologies. In order to compare both therapies, the manifestation of Cytokine Release Syndrome was observed to be one of the most serious adverse effects in Kymriah® therapy, whereas in HSCT, Graft-versus-Host Disease is one of the major causes of mortality pos-transplant. In addition, remission rates reach 81% for patients treated with gene therapy, and 54% for transplanted. With the approval of this therapy, there is promise of significant benefits, but with a considerable social cost and with toxicities which should be improved in future tests.

Keywords: genetic therapy, leukemia, treatment, T-cell.

INTRODUÇÃO

A cada dia, descobertas importantes em áreas de investigação destinadas ao desenvolvimento de novos tratamentos para doenças ainda incuráveis tem sido o foco da medicina moderna.

Desde o conhecimento do DNA como unidade básica da hereditariedade, e em paralelo, a determinação de fatores genéticos de suscetibilidade a certas doenças, o curso e manifestações clínicas (WANG; GAO, 2014), bem como o avanço na compreensão da biologia celular e molecular de eventos patológicos, tem aumentado a expectativa de curar uma ampla gama de doenças, sendo de caráter genético ou não (LINDEN, 2010).

Essa habilidade de fazer modificações pontuais no genoma humano para avanços terapêuticos é conhecida como “engenharia genética” ou DNA recombinante. (WATSON *et al.*, 2006; IGOUCHEVA; ALEXEEV; YOON, 2004).

A Terapia Gênica, ou geneterapia, através da técnica de DNA recombinante, se destina ao melhoramento genético pela correção de genes mutados, com o objetivo de interceder na progressão de doenças ou na correção de qualquer disfunção no organismo. Assim, é possível planejar uma intervenção por meio desta para doenças complexas, cujas causas primárias ainda não são conhecidas e para as quais há, na melhor das hipóteses, apenas tratamentos paliativos (LINDEN, 2010).

Essa técnica pode ser baseada no conhecimento de determinantes genéticos de suscetibilidade ou gravidade, ou na oportunidade de alterar mecanismos fundamentais ou a fisiologia das células, dos órgãos ou sistemas afetados pelas doenças (CARDONE, 2007; FLOTTE, 2007), visando o tratamento para um grande número de doenças substituindo métodos convencionais, desde doenças hereditárias, degenerativas, câncer e doenças infecciosas (FÉCCHIO; MACEDO; RICCI, 2015).

As principais estratégias são aumentar a resistência celular, estimular sistemas de reparo ou regeneração, ou ainda recompor características funcionais específicas de determinados sistemas orgânicos, mediante modulação de genes (LUNDBERG *et al.*, 2008). Já no caso de tumores, o principal objetivo é a indução de morte celular seletiva em populações celulares proliferativas (CATTANEO *et al.*, 2008; RIBACKA; PESONEN; HEMMINKI, 2008).

Fazem parte de um experimento de terapia gênica o isolamento do gene de interesse, a construção de um vetor para transferência do gene para a célula-alvo, e as técnicas de transferência do gene (FÉCCHIO; MACEDO; RICCI, 2015).

Para a entrada e liberação do DNA na célula-alvo utiliza-se um carreador molecular denominado vetor, o qual deve apresentar eficiência na liberação de um ou mais genes de tamanhos necessários para aplicações clínicas; não ser reconhecido pelo sistema imune, portanto, não induzir reações alérgicas ou processos inflamatórios; possibilidade de ser

purificado em grandes quantidades e altas concentrações - para que possa ser produzido e disponibilizado em grande escala; aumentar as funções normais, corrigir deficiências ou inibir atividades deletérias. Ainda, ser seguro para o paciente, assim como para o meio ambiente e para os profissionais que o manipulam. Além disso, ele deve ser capaz de expressar o gene, em geral, por toda a vida do paciente (MISRA, 2013).

Há, atualmente, três classes de vetores em desenvolvimento: plasmídeos, vetores virais e vetores nanoestruturados. Os plasmídeos são sequências de DNA simples, porém eficazes para expressão de genes, nas quais é possível inserir um gene terapêutico por técnicas de DNA recombinante (GILL; PRINGLE; HYDE, 2009; VOSS, 2007).

Os vírus são capazes de infectar células e nelas introduzir seu material genético. Contêm ácido nucleico (DNA ou RNA) cercado por uma capa de proteína, e seu ciclo de vida implica na liberação desse ácido nucleico na célula hospedeira. O princípio da produção de vetores de origem viral para terapia gênica consiste em remover os genes envolvidos nos mecanismos patogênicos e de proliferação viral, mantendo apenas o necessário para invasão das células sem multiplicação, seguida da inserção de um gene terapêutico no que resta do DNA viral (MACHIDA, 2002).

Outra forma de introduzir DNA em células está sendo desenvolvida a partir de preparados obtidos por técnicas de nanotecnologia, onde se incluem os polímeros. Estes formam redes que prendem um gene e o soltam quando penetram nas células, bem como vesículas de lipídeos contendo o DNA, capazes de fundir com a membrana das células, liberando seu conteúdo no seu interior. (SANVICENS; MARCO, 2008).

As terapias gênicas são procedimentos novos que ainda se encontram em fase experimental, porém já há produtos comerciais aprovados para uso médico (FDA, 2017; PEARSON; JIA; KANDACHI, 2004). O conhecimento básico vem sendo adquirido em laboratórios de pesquisa fundamental por meio de testes em modelos experimentais e ensaios pré-clínicos. Esses estudos validam o potencial de eficácia de uma estratégia terapêutica, bem como permitem detectar potenciais riscos a seres humanos, antecipando modificações dos vetores e outros componentes que aumentem a segurança para uso humano (LINDEN, 2010).

A maioria dos procedimentos está sendo conduzida nos Estados Unidos, Europa e Austrália. O âmbito desta abordagem é amplo, com potencial tratamento de doenças causadas por desordens em genes recessivos (fibrose cística, hemofilia, distrofia muscular e anemia falciforme), doenças genéticas adquiridas, como câncer, e determinadas infecções virais, como AIDS (MISRA, 2013).

Como em outras áreas de investigação de novos métodos terapêuticos, a aprovação de um produto ou processo de terapia gênica depende da realização de uma série de ensaios clínicos, que são classificados por fases. Inicia-se pela fase I, com o objetivo de testar a segurança do procedimento e identificar quaisquer efeitos adversos atribuídos ao novo produto ou método. Seguem-se ensaios de fase II, III e IV que, acompanhados de vigilância quanto a efeitos adversos, destinam-se a testar a eficácia do novo produto ou método em amostras crescentes de pacientes, frequentemente distribuídos em múltiplos centros de pesquisa. A realização desses ensaios clínicos de terapia gênica depende de aprovação prévia por comitês de ética locais e nacionais, como a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) no Brasil ou a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos (LINDEN, 2010).

Recentemente, em 2017, a FDA aprovou a primeira terapia genética nos Estados Unidos para pacientes pediátricos e adultos jovens com uma forma de Leucemia Linfoblástica Aguda, especificamente, a de Células B Recidiva ou Refratária (FDA, 2017).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia caracterizada por uma disfunção das células tronco da medula óssea vermelha que leva ao crescimento desordenado de células

precursoras de origem linfoide circulantes no sangue periférico, estando presentes também em grande número no timo e gânglios linfáticos (DE MORAIS *et al.*, 2014; NORONHA *et al.*, 2011).

Os linfoblastos mantêm a capacidade de proliferação celular, porém não de diferenciação até formas maduras e normais, predominando, assim, células imaturas e em diferentes estágios de maturação (LORENZI, 2006). Esse acúmulo na medula óssea compromete também a produção normal de outros elementos celulares, como glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas, substituindo estes por células leucêmicas (NORONHA *et al.*, 2011).

As LLA podem ser de tipo B ou de tipo T, sendo as primeiras mais frequentes. Os marcadores das células leucêmicas diferem conforme o tipo de linfócito proliferante. A pesquisa desses marcadores imunológicos é muito importante na prática, uma vez que orienta a terapêutica e, até certo ponto, determina o prognóstico (LORENZI, 2006).

É uma patologia predominante na infância - representando 75 a 80% dos casos de leucemia em crianças -, sendo seu pico de incidência por volta dos 2 aos 5 anos de idade. Pode também acometer adolescentes e é rara durante a vida adulta - representando 20% das leucemias -, sendo que nessa faixa etária é geralmente mais agressiva do que na criança (FADEL, 2010).

Sua etiologia não é resultante de um evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, mutações genéticas secundárias à infecções virais ou à exposição de agentes físicos ou químicos (LORENZI, 2006; KEBRIAEEI; ANASTASI; LARSON, 2002).

O diagnóstico da Leucemia Linfoide Aguda é um tanto tardio e inespecífico devido esta possuir sinais e sintomas muito semelhantes ao de outras patologias comuns da idade, como doenças virais, processos inflamatórios, variados graus de anemia, artrite reumatoide juvenil, entre outras (LEMOS, 2013). Por conta disso, a LLA é diagnosticada apenas após resultados de exames laboratoriais em conjunto com alguns sintomas físicos apresentados, como anemia, palidez, cansaço e sonolência, em decorrência da baixa produção de células sanguíneas (MAIA, 2014). São realizados hemogramas e mielogramas, e complementados pelos exames de imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, essenciais para a escolha do tratamento (LEMOS, 2013).

A LLA pode ser tratada com quimioterapia, uma técnica que utiliza compostos químicos (isolados ou em combinações) que atinge tumores malignos e que, por apresentar uma abordagem sistêmica, torna possível a cura de leucemias. O tratamento por quimioterápicos é realizado em 4 fases com o objetivo de alcançar a remissão completa. Começa pela indução da remissão, que requer a hospitalização do indivíduo; em seguida a consolidação, quando as substâncias não utilizadas anteriormente são aplicadas no tratamento; a reindução, onde se repetem as drogas utilizadas na fase de indução da remissão e, por fim, a fase de manutenção, que mantém o paciente em um tratamento mais leve e contínuo por vários meses dependendo do grau da leucemia (VISACRE; SAEZ; OLIVEIRA, 2011).

Há também uma alternativa terapêutica denominada de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), que vem crescendo muito nos últimos anos, onde se utiliza o sangue e seus componentes para combater, amenizar e sanar determinadas patologias. Pode-se fazer o uso de células do próprio paciente (Transplante Autólogo) ou de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade (Transplante Alogênico), e envolve a coleta de células saudáveis para reabastecer a medula óssea do paciente. As novas células então assumem a produção das células sanguíneas (AZEVEDO; RIBEIRO, 2000).

O Kymriah® (tisagenlecleucel) é um tratamento em que se modificam geneticamente as células T do próprio paciente para incluir um novo gene que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR). Este reconhece um antígeno específico de superfície de células B (CD19),

fazendo com que, ao serem infundidas de volta no paciente, as células T modificadas ataquem e matem as células leucêmicas (KOCHENDERFER; ROSENBERG, 2013).

Essa revisão bibliográfica tem por objetivo comparar o de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e a terapia Kymriah® no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda.

METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica constitui-se de uma revisão da literatura especializada, através da consulta em artigos científicos selecionados por meio da busca no banco de dados PubMed, Science Direct, Scielo, Google Acadêmico, e publicações na página oficial da Food and Drug Administration.

Os critérios de inclusão foram artigos, livros e publicações em português, inglês e espanhol sobre terapia gênica e leucemia linfóide aguda, utilizando palavras chaves para pesquisa como modificações genéticas, DNA recombinante, leucemia linfoblástica aguda e tratamentos para leucemia, publicados a partir de 2000. Foram excluídos estudos com publicação anterior a esse ano e os quais não se enquadravam no tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cerca de 40,3% dos pacientes diagnosticado com LLA recidivam, ou seja, a doença ou sintomas reaparecem mesmo após o tratamento (LAMEGO et al, 2010). Para o tratamento desses pacientes, atualmente, estão disponíveis técnicas como imunoterapias, aumento de doses ou novos medicamentos, e transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), sendo este último considerado o padrão de cuidado e melhor chance para uma resposta durável (NCCN, 2017).

Estudos realizados em um período médio de 6 anos, demonstram que 54,1% dos pacientes que realizaram transplante de células-tronco alogênico entraram em remissão, ou seja, não apresentaram sinais de atividade da doença, mas que ainda não é possível concluir como cura. Também 67,5% dos pacientes não apresentaram sinais nem sintomas da doença (sobrevida livre de eventos), enquanto que a taxa de sobrevida global, pacientes que permaneceram vivos após o início do tratamento, é de 34,7%. Nesse mesmo período, foi registrada uma média de 28,5% de óbitos, decorrentes de recaídas da doença, e complicações pós-transplante (BALDUZZI *et al.*, 2005; LAMEGO *et al.*, 2010; MORANDO *et al.*, 2010).

Para realizar o TCTH alogênico é necessária a seleção de um doador compatível, onde a probabilidade é de 25% sendo parte da família, e para doadores sem parentesco é de 1 em cada 100 mil pessoas (CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012).

O processo de doação de células-tronco pode ser realizado através de punções no osso da bacia para aspirar parte da medula óssea, onde o doador recebe anestesia geral e que pode durar em média 90 minutos; ou aférese do sangue periférico, necessitando da estimulação da medula óssea através de fatores estimuladores ou pela administração de quimioterápicos imunossupressores, a fim de aumentar o número de células tronco hematopoiéticas na corrente sanguínea, onde são separados apenas os componentes sanguíneos necessários, processo que dura de duas a quatro horas (REDOME, 2019).

Após a transfusão, quase a totalidade dos pacientes transplantados apresentam complicações, como as que estão descritas no quadro 1, sendo a doença enxerto contra hospedeiro (DECH) uma das principais causas de morbidade e mortalidade (BRUNETTO JR.; GREGIANIN, 2001; MATTOS, 2017).

A DECH atinge cerca de 30% dos pacientes, e possui característica autoimune, onde os linfócitos T do doador são ativados em resposta aos antígenos do paciente receptor, dando início a um processo imune de ataque às células do hospedeiro, resultando no comprometimento imunológico que pode afetar diversos órgãos (BLAZAR; MURPHY; ABEDI, 2012; RAFEI; KHARFAN-DABAHA; NISHIHORI, 2017).

Quadro 1 – Efeitos adversos identificados no transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTHa)

| Efeitos adversos | Sintomas |
|--|--|
| Pirexia | Tremedeira, falta de apetite, desidratação, hiperalgesia, letargia. |
| Aplasia | Pancitopenia, Infecções oportunistas, febre, neutropenia. |
| Complicações hepáticas gastrointestinais | Vômitos, hiperemia da mucosa, ulcerações, diarreia, ganho de peso, ascite, hepatomegalia, icterícia e dor no quadrante superior direito. |
| Complicações gênito-urinária | Insuficiência renal aguda. |
| Complicações cardiorrespiratórias | Pneumonias bacterianas, fúngicas e virais, bronquiolite, fibrose pulmonar. |
| Doença enxerto contra hospedeiro (DECH) | Manifestações cutâneas, pirexia, complicações hepáticas gastrointestinais, complicações gênito-urinária, fibrose pulmonar. |

Fonte: BRUNETTO; JR.; GREGIANIN, 2001; MATTOS, 2017.

A terapêutica imunocelular contendo tisagenlecleucel é realizada através de células T autólogas geneticamente modificadas, ou seja, não depende de doador compatível. O processo de fabricação demora aproximadamente de 3 a 4 semanas (EMA, 2018a).

A infusão dura cerca de 30 minutos e o paciente é monitorado por algumas horas, devendo permanecer ao redor do hospital por quatro semanas, sem a necessidade de isolamento ou internação (EMA, 2018a).

Recentemente, a FDA, através do ensaio clínico ELIANA, aprovou a terapia genética Kymriah® (tisagenlecleucel) para tratamento em pacientes pediátricos e jovens adultos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de Células-B Recidiva ou Refratária. ELIANA foi o primeiro estudo global conduzido para avaliar a segurança e eficácia do Kymriah® realizado em 25 centros de pesquisa nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália e Japão (NOVARTIS PHARMA, 2017; VERNERIS *et al.*, 2018).

Recrutou-se 92 pacientes entre 3-23 anos, dos quais 17 não puderam receber a administração do CTL019: sete por causa de problemas na fabricação, sete faleceram antes da infusão e três tiveram outros eventos adversos graves. Dos 75 pacientes restantes, 96% foram submetidos a quimioterapia linfodepletora antes da infusão (VERNERIS *et al.*, 2018).

Em um período de 6 e 12 meses, os percentuais de sobrevida global foram de 90% e 76%, respectivamente. Enquanto que, nesse mesmo período, 73% e 50% dos pacientes não apresentaram sinais nem sintomas da doença (sobrevida livre de eventos). Cerca de 81% dos pacientes entraram em remissão, além disso, observou-se que o medicamento persistiu por mais de 20 meses no organismo, com uma duração média de 168 dias (VERNERIS *et al.*, 2018).

Apesar dos notórios resultados, essa terapia pode causar diversas formas de toxicidade, como as descritas no quadro 2, sendo a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) a de potencial mais grave (LEE *et al.*, 2014). A SLC é causada por uma liberação grande e rápida de citocinas no sangue a partir da ativação das células T (LEE *et al.*, 2014), e ocorreu em 77% dos pacientes (VERNERIS *et al.*, 2018).

Quadro 2 – Efeitos adversos identificados no estudo ELIANA

| Efeitos adversos | Sintomas |
|---------------------------------------|---|
| Aplasia de células B | Hipogamaglobulinemia e/ou incapacidade de responder às vacinas. |
| Síndrome de Lise Tumoral | Náuseas, vômitos, astenia; lesão renal aguda; arritmias secundárias a hipercalemia e hipocalcemia; convulsões; calcificação ectópica. |
| Síndrome de Liberação de Citocinas | Febre alta, calafrios, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia, diaforese, erupção cutânea, anorexia, fadiga, cefaleia, hipotensão, encefalopatia, dispneia, taquipneia, e hipóxia. |
| Síndrome da Encefalopatia Relacionada | Convulsões, afasia e distúrbios na fala. |
| Pirexia | Tremedeira, falta de apetite, desidratação, hiperalgesia, letargia. |
| Neutropenia febril | Febre, arrepios ou transpiração, dor de garganta ou úlceras na boca, dor abdominal, diarreia, dor ou ardor ao urinar, vermelhidão, inchaço ou dor, especialmente em torno de um corte, ferida, ou do cateter. |

Fonte: KOCHENDERFER *et al.*, 2011, 2014; LEE *et al.*, 2014; BARRETT *et al.*, 2014; JIANG *et al.*, 2017; O'LEARY, 2017; VERNERIS *et al.*, 2018.

No estudo ELIANA, 2 mortes ocorreram dentro de 30 dias após a infusão, principalmente de recaída de LLA e também devido a complicações da SLC (VERNERIS *et al.*, 2018). Devido a essas reações adversas graves, incluindo algumas complicações fatais em pacientes que receberam tisagenlecleucel, a FDA aprovou este produto com um Plano de Avaliação e Mitigação de Risco. Este protocolo inclui desde o treinamento dos profissionais de saúde no reconhecimento e gestão da SLC à ampliação da droga tocilizumab para tratar a síndrome induzida pela terapia genética, no hospital ou clínica onde o tratamento for feito. (FDA, 2018).

Inicialmente, essa terapia está disponível apenas em centros de tratamento qualificado sob a direção e supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de neoplasias hematológicas e treinado na administração e na gestão de doentes tratados com Kymriah®, totalizando 32 hospitais nos Estados Unidos e países da União Europeia – aprovado pela European Medicines Agency (EMA, 2018b; PRASAD, 2018) -, portanto ainda não há disponibilidade desse tratamento no Brasil. Já o TCTH é realizado na maioria dos hospitais oncológicos por todo o mundo, totalizando só no Brasil 70 centros (REDOME, 2019).

Estimativas mostram que um TCTHa custa, em torno de US\$200.000 (MAJHAIL *et al.*, 2013), por outro lado, a Novartis anunciou que o tratamento com tisagenlecleucel custará cerca de US\$ 475.000 por infusão, valor que está em negociação e que somente é pago após o paciente alcançar resposta em um mês de tratamento (PRASAD, 2018).

Comparando-se os quadros 1 e 2 de efeitos adversos podemos observar a severidade de efeitos de ambos os tratamentos. Porém, os efeitos adversos da terapia genética podem ser rapidamente tratados, uma vez que a SLC se manifesta, geralmente, logo após ou em até 10 dias após a infusão (VERNERIS *et al.*, 2018), juntamente a isso, o Plano de Avaliação e Mitigação de Riscos possibilita aos profissionais estarem condicionados a identificar sintomas da SLC, e assim, operar conforme o procedimento na administração da droga para tratar o efeito, proporcionando ao paciente um tempo de recuperação menor. Enquanto que no TCTHa, a DECH pode levar até 100 dias para se manifestar, e seus sintomas são variáveis e tardios, comprometendo vários órgãos como o trato gastrointestinal e o fígado, sendo uma das maiores causas dos óbitos registrados em pacientes pós transplante (BLAZAR; MURPHY; ABEDI, 2012). Além disso, durante esse período há a fase de aplasia e recuperação medular, onde aumentam probabilidade de infecções bacterianas, fúngicas e virais decorrentes da pancytopenia (MATTOS, 2017).

A terapia Kymriah® demonstrou, em seu estudo clínico, taxas de remissão que chegam até 81% em pacientes com LLA (VERNERIS *et al.*, 2018), enquanto, para pacientes que se encontram no mesmo quadro clínico, o transplante apresenta uma média de 54% (BALDUZZI *et al.*, 2005; LAMEGO *et al.*, 2010; MORANDO *et al.*, 2010), o que demonstra o forte impacto benéfico dessa nova terapia em prol dos pacientes portadores de LLA. O Kymriah® é a única terapia CAR-T aprovada pelo FDA para LLA de células B, uma terapia antineoplásica potencialmente transformadora com possíveis taxas de resposta duráveis e que através de seus estudos clínicos apresenta uma alternativa para ajudar pacientes com câncer, até então incurável, que precisam urgentemente de novas opções de tratamento.

CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos nesse trabalho, podemos concluir que as taxas de remissão de pacientes com LLA tratados com a terapia Kymriah® chegam até 81% enquanto o transplante de células tronco hematopoiético alogênico apresenta uma média de 54%, o que demonstra o forte impacto benéfico dessa nova terapia em prol dos pacientes portadores de LLA.

Apesar das suas toxicidades graves, o tisagenlecleucel provou sua eficácia que levou à sua aprovação pelo FDA, abrindo, assim, uma discussão sobre a necessidade de desenvolvimentos tecnológicos para alcançar maiores benefícios clínicos e, além disso, a preocupação sobre o acesso dessa terapia a pacientes em todo o mundo. O preço de uma única infusão é, sem dúvida, um obstáculo a essa comercialização. Apesar disso, o tisagenlecleucel tem a promessa de benefícios significativos, mas a um custo social considerável e com toxicidades as quais devem ser melhoradas em testes futuros.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, W.; RIBEIRO, M. C. C. **Fontes De Células-Tronco Hematopoéticas Para Transplantes**. Simpósio: TRANSPLANTE DE MEDULA OSSEA, v. 33, p. 381–389, 2000.

BALDUZZI, A. *et al.* **Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very- high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study**. *The Lancet*, p. 635–642, 2005.

BARRETT, D. M. *et al.* **Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in**

Leukemia. New England Journal of Medicine, v. 371, n. 16, p. 1507–1517, 2014.

BLAZAR, B. R.; MURPHY, W. J.; ABEDI, M. **Advances in graft-versus-host disease biology and therapy.** Nature Reviews Immunology, n. May, 2012.

BRUNETTO, A. L.; JR., C. G. DE C.; GREGIANIN, L. J. **Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria.** Jornal de Pediatria, v. 77, p. 345–360, 2001.

CARDONE, M. **Prospects for gene therapy in inherited neurodegenerative diseases.** Current Opinion in Neurology, v. 20, n. 2, p. 151–158, 2007.

CATTANEO, R. *et al.* **Reprogrammed viruses as cancer therapeutics: Targeted, armed and shielded.** Nature Reviews Microbiology, v. 6, n. 7, p. 529–540, 2008.

CORGOZINHO, M. M.; GOMES, J. R. A. A.; GARRAFA, V. **Transplantes de Medula Óssea no Brasil: dimensão bioética.** Revista Latinoamericana de Bioética, 2012.

DE MORAIS, E. F. *et al.* **Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 80, n. 1, p. 78–85, 2014.

EMA. **Kymriah: EPAR - Product Information.** European Medicines Agency, n. Anexo I, p. 1–44, 2018a.

EMA. **Um resumo sobre Kymriah e porque está autorizado na UE.** European Medicines Agency, v. 44, n. 0, 2018b.

FADEL, A.P. **Investigação laboratorial de LLA.** AC&T CIENTÍFICA, v. 1, n. 2, 2010.

FDA. **FDA approval brings first gene therapy to the United States.** U.S. Department of Health and Human Services, p. 1, 2017.

FDA. **FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome.** Food and Drug Administration US, v. 6, p. 8–9, 2018.

FÉCCHIO, D. C.; MACEDO, L. C.; RICCI, G. C. L. **O Uso Da Terapia Gênica No Tratamento De Doenças.** Revista UNINGÁ Review, v. 21, n. 1, p. 44–49, 2015.

FLOTTE, T. R. **Gene Therapy: The First Two Decades and the Current State-of-the-Art.** Journal of cellular physiology, n. 1, p. 12–22, 2007.

GILL, D. R.; PRINGLE, I. A.; HYDE, S. C. **Progress and Prospects: The design and production of plasmid vectors.** Gene Therapy, v. 16, n. 2, p. 165–171, 2009.

IGOUCHEVA, O.; ALEXEEV, V.; YOON, K. **Oligonucleotide-directed mutagenesis and targeted gene correction: a mechanistic point of view.** Current molecular medicine, v. 4, p. 445–463, 2004.

JIANG, Y. *et al.* **Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma.** American Society of Gene and Cell Therapy, v. 25, n. 1, p. 285–295, 2017.

KEBRIAELI, P.; ANASTASI, J.; LARSON, R. A. **Acute lymphoblastic leukaemia: Diagnosis and classification.** Best Practice and Research: Clinical Haematology, v. 15, n. 4, p. 597–621, 2002.

KOCHENDERFER, J. N. *et al.* **B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells.** American Society of Hematology. v. 119, n. 12, p. 2709-2720, 2011

KOCHENDERFER, J. N. *et al.* **Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor.** Journal of Clinical Oncology, v. 33, n. 6, p. 540–549, 2014.

KOCHENDERFER, J. N.; ROSENBERG, S. A. **Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 10, n. 5, p. 267–276, 2013.

LAMEGO, R. M. *et al.* **Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, n. 55 31, 2010.

LEE, D. W. *et al.* **Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.** American Society of Hematology, v. 124, n. 2, p. 188–196, 2014.

LEMOS, J. D. S. **Leucemia Linfóide Aguda: Avanços No Diagnóstico.** Universidade Paulista - Centro de Consultoria Educacional, p. 0–48, 2013.

LINDEN, R. **Terapia Gênica: O que é, o que não é e o que será.** Instituto de Bio- física Carlos Chagas Filho, UFRJ, v. 24, n. 70, p. 31–69, 2010.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica.** 4. Ed. MEDSI, 2006.

LUNDBERG, C. *et al.* **Applications of lentiviral vectors for biology and gene therapy of neurological disorders.** Current gene therapy, v. 8, n. 6, p. 461–473, 2008.

MACHIDA, C. A. **Viral vectors for gene therapy: methods and protocols.** Humana Press, p. 608, 2002.

MAIA, R. DA R. P. **Infecções na infância, características maternas e leucemia linfocítica aguda em crianças.** Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo, 2014.

MAJHAIL, N. S. *et al.* **Costs of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States: A Study Using a Large National Private Claims**

Database. Department of Health & Human Services, v. 118, n. 24, p. 6072–6078, 2013.

MATTOS, D. S. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em pacientes com leucemias agudas.** Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação, 2017.

MISRA, S. **Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution.** The Journal of the Association of Physicians of India, v. 61, n. 2, p. 127–133, 2013.

MORANDO, J. *et al.* **Transplante de células-tronco hematopoiéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: Experiência de duas instituições brasileiras.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, n. 55 41, 2010.

NCCN. **Acute Lymphoblastic Leukemia.** National Comprehensive Cancer Network Foundation, 2017.

NORONHA, E. P. *et al.* **Immunophenotypic characterization of acute leukemia at a public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil.** Sao Paulo Med J, v. 129, n. 6, p. 392–401, 2011.

NOVARTIS PHARMA. **The ELIANA Clinical Trial Fact Sheet.** Novartis Pharmaceuticals Corporation, v. 378, n. 5, p. 439–448, 2017.

O’LEARY, M. **KYMRIAH - Clinical Review.** Food and Drug Administration US, 2017.

PEARSON, S.; JIA, H.; KANDACHI, K. **China approves first gene therapy.** Nature biotechnology, v. 22, n. 1, p. 3–4, 2004.

PRASAD, V. **Tisagenlecleucel - The first approved CAR-T-cell therapy: Implications for payers and policy makers.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 15, n. 1, p. 11–12, 2018.

RAFEI, H.; KHARFAN-DABAJA, M. A.; NISHIHORI, T. **A Critical Appraisal of Extracorporeal Photopheresis as a Treatment Modality for Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease.** Biomedicines, v. 5, n. 4, p. 60, 2017.

REDOME. **Como são Obtidas as Células para o Transplante.** REDOME – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea – Site Oficial. Disponível em: <<http://redome.inca.gov.br/medula-ossea/como-sao-obtidas-as-celulas-para-o-transplante/>>. Acesso em: 1 maio. 2019.

RIBACKA, C.; PESONEN, S.; HEMMINKI, A. **Cancer, stem cells, and oncolytic viruses.** Annals of Medicine, v. 40, n. 7, p. 496–505, 2008.

SANVICENS, N.; MARCO, M. P. **Multifunctional nanoparticles - properties and prospects for their use in human medicine.** Trends in Biotechnology, v. 26, n. 8, p. 425–433, 2008.

VERNERIS, M. R. *et al.* **Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia.** New England Journal of Medicine, v. 378, n. 5, p. 439–448, 2018.

VISACRE, P. H. M.; SAEZ, C. R. DAS N.; OLIVEIRA, A. V. DE. **O Transplante Autólogo Como Forma De Tratamento da Leucemia.** Revista Saúde e Pesquisa, v. 4, n. 2, p. 289-298, 2011.

VOSS, C. **Production of plasmid DNA for pharmaceutical use.** Biotechnology Annual Review, v. 13, n. 07, p. 201–222, 2007.

WANG, D.; GAO, G. **State-of-the-art human gene therapy: part II. Gene therapy strategies and clinical applications.** Discovery medicine, v. 18, n. 98, p. 151–61, 2014.

WATSON, J. D. *et al.* **Recombinant DNA: genes and genomics: a short course.** Freeman, p. 474, 2006.