



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO COMUNITÁRIA
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

MATHEUS CARMO DOS SANTOS

**EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DA TERAPIA COM CÉLULAS T COM
RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR) EM NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS RECIDIVANTE/REFRATÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR
2023**

MATHEUS CARMO DOS SANTOS

**EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DA TERAPIA COM CÉLULAS T COM
RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR) EM NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS RECIDIVANTE/REFRATÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo Científico apresentado a Escola de Ciências Naturais e da Saúde da Universidade Católica do Salvador, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof. Dra. Katia Regina Benati
Coorientador (a): MSc. Bianca Sampaio Dotto
Fiuza

SALVADOR
2023

MATHEUS CARMO DOS SANTOS

**EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DA TERAPIA COM CÉLULAS T COM
RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR) EM NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS RECIDIVANTE/REFRATÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso aprovado como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina da Universidade Católica do Salvador.

Salvador, 21 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador (a)

Kátia Regina Benati
Doutorado em Ecologia - UFBA
Universidade Católica do Salvador

Coorientador (a)

Bianca Sampaio Dotto Fiuza
Mestre em Imunologia - UFBA
Universidade Federal da Bahia

Banca examinadora – Membro interno

Sanzio Silva Santana
Doutorado em Patologia Humana - UFBA
Universidade Católica do Salvador

Banca examinadora – Membro externo

Cássio Santana Meira
Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina - Fiocruz
SENAI - Departamento Regional da Bahia, Centro Integrado de Manufatura e
Tecnologia.

Não há exemplo maior de força e superação do que o da nossa família. À minha estimada família, dedico o resultado do esforço realizado ao longo dessa trajetória. Em especial, a minha tia Zete, que de longe, é um exemplo de força e fé, e que muito me inspirou para executar esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, devo minha gratidão a Deus, o qual concedeu-me a vida e tanto ajudou-me ao longo do curso, conferindo-me força e sabedoria.

Aos meus pais, Bárbara e Val, pelo apoio. Em especial, a minha mãe por todo carinho, amor e incentivo nos momentos mais difíceis.

Às minhas amigas, Beatriz, Heliene e Rosângela, que tanto estimo, pelo companheirismo, pela amizade genuína e por todo apoio durante o curso.

Aos professores, Luiz e Máisa, por todos os conselhos, ensinamentos e troca de experiências, que ajudaram-me não somente em minha formação profissional, mas também como indivíduo.

Às minhas orientadoras, Katia e Bianca, pelo acolhimento e por desempenharem tal função com paciência e dedicação.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

*“A escalada é longa, mas a vista vale a pena!”
(Taric - League of Legends)*

EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DA TERAPIA COM CÉLULAS T COM RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR) EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS RECIDIVANTE/REFRATÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

INTRODUÇÃO: Na tentativa de tratar as neoplasias malignas, a CAR T-Cell surgiu. Atualmente teve êxito no tratamento de doenças hemato-oncológicas recidivante/refratária (R/R). Sete terapias foram recém aprovadas para os antígenos-alvos CD19 e BCMA. Nesse sentido, buscou-se com essa revisão, investigar a eficácia e os eventos adversos associados às terapias CAR T-Cell aprovadas, na população adulta com malignidades hematológicas R/R. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura a partir da base de dados Pubmed. Foram incluídos nesse artigo, estudos intervencionistas publicados na última década, em inglês e disponíveis na íntegra, desde que abordassem a eficácia e segurança nas terapias *CAR T-Cell*, na população adulta (≥ 18 anos) diagnosticada com doenças hemato-oncológicas R/R. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da ferramenta modificada de risco de viés do *Institute of Health Economics* (IHE). **RESULTADOS:** Um total de nove estudos, envolvendo 681 participantes diagnosticados com linfoma e mieloma múltiplo (MM) R/R, tratados com a terapia CAR T-Cell, foram incluídos. Em resumo, obteve-se as taxas totais de resposta objetiva (68%) e de resposta completa (42%), com melhor responsividade ao BCMA (77%). Além disso, eventos adversos hematológicos, neurotóxicos e a síndrome de liberação de citocinas (CRS), são comumente relatados. **CONCLUSÃO:** Mesmo diante da fragilidade atrelada aos estudos de braço único, as evidências sugerem eficácia à terapia CAR T-Cell para ambos os alvos, com eventos tóxicos, em sua maioria, toleráveis pela população adulta. Para obtenção de evidências mais incisivas acerca da eficácia e segurança da *CAR T-Cell* sugere-se ensaios clínicos randomizados.

Palavras-chave: Imunoterapia adotiva. Receptor de antígeno quimérico. Neoplasias hematológicas. CAR T-Cell.

EFFICACY AND ADVERSE EVENTS OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T-CELL THERAPY IN RELAPSE/REFRACTORY HEMATOLOGICAL NEOPLASMS: A SYSTEMATIC REVIEW

INTRODUCTION: To treat malignant neoplasms, CAR T-Cell emerged. It is currently successful in the treatment of relapsed/refractory (R/R) hemato-oncological diseases. Seven therapies have been newly approved for CD19 and BCMA target antigens. In this sense, this review sought to investigate the efficacy and adverse events associated with approved CAR T-Cell therapies in the adult population with R/R hematological malignancies. **METHODOLOGY:** A systematic literature search was carried out using the Pubmed database. This article included interventional studies published in the last decade, in English and available in full, if they addressed the efficacy and safety of CAR T-Cell therapies in the adult population (≥ 18 years old) diagnosed with R/R hemato-oncological diseases. The methodological quality of the studies was assessed using the modified Institute of Health Economics (IHE) risk of bias tool. **RESULTS:** A total of nine studies, involving 681 participants diagnosed with R/R lymphoma and multiple myeloma (MM), treated with CAR T-Cell therapy, were included. In summary, total objective response (68%) and complete response (42%) rates were obtained, with better responsiveness to BCMA (77%). In addition, hematologic, neurotoxic, and cytokine release syndrome (CRS) adverse events are commonly reported. **CONCLUSION:** Despite the fragility associated with single-arm studies, the evidence suggests that CAR T-Cell therapy is effective for both targets, with toxic events mostly tolerable by the adult population. To obtain more incisive evidence about the efficacy and safety of CAR T-Cell, randomized clinical trials are suggested.

Keywords: Adoptive immunotherapy. Chimeric antigen receptor. Hematologic neoplasms. CAR T-Cell.

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

BCMA - Antígeno de maturação de células B (do inglês *B-cell maturation antigen*)
CAR - Receptor de antígeno quimérico (do inglês *chimeric antigen receptor*)
CD - Cluster de diferenciação (do inglês *cluster of differentiation*)
CRS - Síndrome de liberação de citocinas (do inglês *cytokine release syndrome*)
CRES - Síndrome de encefalopatia ligada às células T-CAR (do inglês *CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome*)
EA - Evento adverso
MHC - Complexo principal de histocompatibilidade
MM - Mieloma múltiplo
RC - Resposta completa
RO - Resposta objetiva
R/R - Refratário/recidivante
TAA - Antígeno associado ao tumor (do inglês *Tumor-associated antigens*)
TCR - Receptor de célula T
TN - Toxicidade neurológica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	12
2.1 Critérios de Elegibilidade	12
2.2 Fonte de Dados e Estratégia de Busca	13
2.3 Seleção de Artigos	13
2.4 Extração de Dados	13
2.5 Avaliação da Qualidade	14
3 RESULTADOS	14
3.1 Resultados do Levantamento Bibliográfico	14
3.2 Avaliação da Qualidade	15
3.3 Características dos artigos incluídos	15
3.4 Eficácia e Eventos Adversos	16
4 DISCUSSÃO	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
6 FINANCIAMENTO	25
7 DISPONIBILIDADE DE DADOS	25
8 REFERÊNCIAS	25
9 APÊNDICES	30

1 INTRODUÇÃO

O câncer, também conhecido como neoplasia maligna ou malignidade, é um agrupamento de doenças caracterizadas pelo crescimento e disseminação incontrolável de células anormais, o qual registrou, em 2020, mais de 18 milhões de casos novos e quase 10 milhões de óbitos no mundo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023). Atualmente é uma das mais notáveis problemáticas de saúde pública mundialmente, estando entre as duas principais causas de mortalidade prematura (antes dos 70 anos), na maioria dos países (INCA, 2022). Mesmo diante de sua relevância expressiva, os avanços clínicos na tentativa de tratá-la ainda permanecem insuficientes, principalmente em decorrência de sua heterogeneidade (FUJIWARA *et al.*, 2022; MEHRABADI *et al.*, 2022). Essa condição é um desafio fundamental no desenvolvimento da terapia do câncer, tendo em vista sua diversidade a nível genômico e proteômico (FUJIWARA *et al.*, 2022).

Por muitas décadas, o tratamento do câncer fundamentou-se tradicionalmente em procedimentos cirúrgicos, quimioterapia e radioterapia (MEHRABADI *et al.*, 2022). No entanto, nas últimas décadas, surgiu a imunoterapia que rapidamente destacou-se, fortalecendo o sistema imunológico do indivíduo para promover resposta antitumoral efetiva (NIH, 2022). Múltiplas estratégias têm sido empregadas, incluindo a terapia adotiva baseada em células T, que fundamenta-se na modificação e redirecionamento de linfócitos T contra células cancerosas, a fim de reconhecer as moléculas expressas no tumor (FEINS *et al.*, 2019).

Nas respostas imunes mediadas por células, os linfócitos T são fundamentais na vigilância e eliminação de células tumorais, mas nem sempre são suficientes para impedir o desenvolvimento do câncer (HASLAUER *et al.*, 2021). Posto isso, a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico, baseia-se na reprogramação genética dessas células para construção sintética do CAR (*chimeric antigen receptor*) (FEINS *et al.*, 2019). Esse atua como receptor de célula T (TCR), porém capaz de reconhecer especificamente os antígenos associados ao tumor (TAAs), independentemente do complexo de histocompatibilidade (MHC) (HONG; CLUBB; CHEN, 2020). Com esse propósito, o paciente, a princípio, é submetido a leucaférese, para separação das células T autólogas, no intuito de submetê-las a manipulação *ex vivo*, mediante a técnicas de transfecção viral ou não-virais, a fim de expressar o CAR

(NOAKS *et al.*, 2021; GOUVARCHIN GHALEH *et al.*, 2020). Por conseguinte, após serem geradas, as células T-CAR são multiplicadas em laboratório, a fim de alcançar uma quantidade adequada ao tratamento (XIAO *et al.*, 2022). Um período curto de quimioterapia linfodepletora é administrado ao paciente, criando um ambiente imunológico favorável para as células recém-fabricadas. Finalmente, as células T-CAR são transplantadas à circulação sistêmica do indivíduo (MILIOTOU; PAPADOPOULOU, 2018).

O CAR foi desenvolvido em 1987 por Kuwana e colaboradores, demonstrou potencial atraente no tratamento do câncer na atualidade. Nas últimas décadas, as neoplasias hematológicas têm sido o campo de aplicação bem-sucedido da terapia CAR T-Cell em virtude da descoberta de antígenos associado ao tumor (TAA) adequados, apresentando-se como uma abordagem inovadora com potencial de alterar desfechos clínicos de muitos pacientes recidivantes/refratários (R/R) (HAN *et al.*, 2021; HASLAUER *et al.*, 2021). No entanto, sua eficácia ainda é limitada, considerando sobretudo a disponibilidade de antígenos alvo específicos para determinadas malignidades (GILL, 2019). O desafio em identificá-los, não somente centraliza-se em seu descobrimento, mas também na garantia de sua segurança, tendo em vista a presença de efeitos tóxicos que sugerem barreiras ao progresso irrestrito da técnica (LUO *et al.*, 2022).

Mesmo diante disso, a terapia CAR T-Cell tem demonstrado perfil de segurança e eficácia no tratamento de pacientes com neoplasias hematológicas em recidiva e refratariedade (NEELAPU *et al.*, 2018). Até o momento, sete terapias CAR T-Cell anti-BCMA e anti-CD19 foram desenvolvidas para tratar doenças hemato-oncológicas. Direcionadas aos antígenos alvos, CD19: tisagenlecleucel (tisa-cel), axicabtagene ciloleucel (axi-cel), brexucabtagene autoleucel (brexu-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel) e relmacabtagene autoleucel (relma-cel); ou BCMA: idecabtagene vicleucel (ide-cel) e ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) (JW, 2021; NIH, 2022).

Nesse sentido, essa revisão tem como objetivo investigar a eficácia e os eventos adversos associados às terapias CAR T-Cell, na população adulta com malignidades hematológicas R/R, a fim de resumi-los e dispor evidências para direcionamentos futuros.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática que está de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) (PAGE *et al.*, 2021). Não houve protocolo de registro anterior.

2.1 Critérios de Elegibilidade

Os estudos foram selecionados conforme os critérios de elegibilidade apresentados no quadro 1. Foram analisados estudos em qualquer fase clínica, randomizados ou não randomizados, controlados ou não, e estudos de braço único que analisaram eficácia e segurança de produtos de terapia CAR T-Cell na população adulta com malignidades hematológicas R/R, com texto completo gratuito em inglês.

Quadro 1. Detalhamento dos critérios de elegibilidade do estudo: População, intervenção, comparação e desfecho de interesse

Categoria	Descrição do critério
População	Adultos (≥ 18 anos) com malignidades hematológicas recidivantes/refratárias
Intervenção	Terapia CAR T-Cell
Comparador(es)	Ensaio clínico com ou sem comparador
Desfecho(s)	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resposta objetiva, completa, parcial, de doença estável e de doença progressiva. <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Infecção e óbitos

Em contrapartida, corresponderam a exclusão: ensaios com CAR desenvolvido em outro tipo celular e aqueles que se concentram na eficácia e segurança em combinações de terapia CAR T-Cell e outras terapias, ensaios *in vitro* ou em modelo animal, editoriais, cartas, *short communications*, tiragens preliminares e resumos de anais de conferências.

2.2 Fonte de Dados e Estratégia de Busca

O inglês é dito como a “língua franca” da ciência há muitos anos, sendo amplamente utilizado em todo o mundo (FORATTINI, 1997). Nesse sentido, a pesquisa foi realizada no banco de dados PubMed a fim de obter estudos relevantes publicados na última década, em inglês (1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2022).

A estratégia de pesquisa baseou-se no uso combinado de termos controlados e de caráter livre, em língua inglesa. Para isso, recorreu-se ao vocabulário de sinônimos *MeSH (Medical Subject Headings)*. Portanto, foram utilizados os seguintes termos: “*hematologic neoplasms*”, “*chimeric antigen receptors*”, “*adoptive immunotherapy*”, “*CAR-T Cell*”, “*tisagenlecleucel*”, “*axicabtagene ciloleucel*”, “*lisocabtagene maraleucel*”, “*idecabtagene vicleucel*”, “*ciltacabtagene autoleucel*”, “*relmacabtagene autoleucel*” e “*brexucabtagene autoleucel*” (Apêndice A).

A lista de referência de estudos incluídos ou revisões relevantes identificadas através da pesquisa foi examinada manualmente a fim de garantir uma pesquisa abrangente da literatura.

2.3 Seleção de Artigos

Os artigos foram selecionados a partir de títulos e resumos utilizando os critérios de elegibilidade supracitados, em pares (Carmo MS e Fiuza BSD). Para todos os títulos potencialmente relevantes ou onde houve qualquer incerteza, acessou-se o texto completo. As razões para exclusão foram registradas, e quaisquer discordâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. Os resultados de eficácia de importância incluíram as respostas objetiva (RO), completa (RC), parcial, de doença progressiva e estável. Para os resultados de segurança de interesse compreenderam os eventos adversos e sua gravidade, como a síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e toxicidade hematológica. Infecção, óbitos e outros tipos de eventos adversos também foram considerados.

2.4 Extração de Dados

Foram extraídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, características do paciente (idade, sexo e malignidade), *design* experimental e tamanho da amostra do estudo. Extrauiu-se, também, características celulares, como o produto de terapia, antígeno alvo do CAR e o regime terapêutico adotado. Para a eficácia, apenas os dados de respostas clínicas (seção 2.1) foram considerados, enquanto, para segurança, apenas os eventos adversos e sua respectiva gravidade, infecções e óbitos.

2.5 Avaliação da Qualidade

Atualmente, estudos intervencionistas de braço único não dispõem de uma ferramenta avaliadora para riscos de viés. Nesse sentido, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada através da ferramenta modificada de risco de viés do *Institute of Health Economics* (IHE) (GRIGOR et al., 2017) (Apêndice B). Além de dispor de elementos críticos do IHE, esse instrumento possui itens incorporados da ferramenta avaliadora da *Cochrane Collaboration* para qualificação de risco de viés em ensaios randomizados. A avaliação foi realizada de forma independente.

3 RESULTADOS

3.1 Resultados do Levantamento Bibliográfico

A busca na base de dados Pubmed gerou 2.759 resultados. Desses, 2.651 foram removidos por ferramenta automática, através da aplicação dos filtros “*Clinical Trials*” e “*Randomized Controlled Trial*”, para obtenção de ensaios clínicos, somente. Em paralelo, foram integrados 10 registros adicionais através da busca manual de referências. Estudos potencialmente elegíveis da Pubmed acumularam um total de 108 artigos. Por conseguinte, 85 registros foram excluídos na etapa de pré-seleção devido a não associação de investigação ou não preenchimento dos pré-requisitos.

Dos 23 artigos selecionados para leitura do texto completo para avaliação da elegibilidade, seis foram impossibilitados pela não gratuidade e excluídos. Enquanto, outras oito referências não registraram desfechos de interesse e dois por serem estudos preliminares, também foram eliminados. A busca manual, a partir da pesquisa de referências, gerou dois artigos elegíveis. Finalmente, nove estudos aptos foram incluídos, envolvendo 681 pacientes com malignidades hematológicas R/R tratados com a terapia CAR T-Cell, foram incluídos. O fluxograma que descreve o processo de seleção da literatura é apresentado na figura 1.

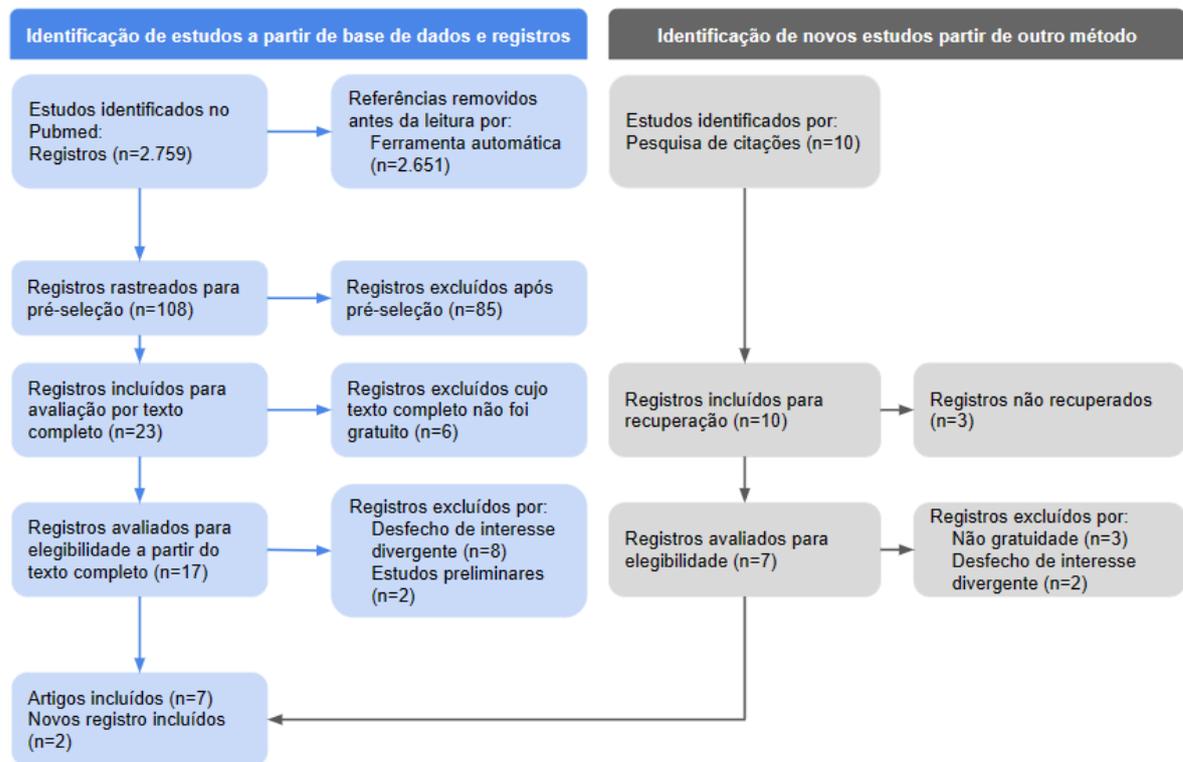


Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 para Revisão Sistemática. Processo de identificação e seleção dos estudos a partir da base de dados (Pubmed) e pesquisa de citações de artigos.

3.2 Avaliação da Qualidade

A ferramenta IHE modificada inclui avaliação do objetivo do estudo, desenho, população do estudo, intervenção, cointervensões, medidas de desfecho, análise estatística, resultados e conclusões, e conflitos de interesse. Cada item foi classificado como de alto risco, moderado risco ou baixo risco de viés. No entanto, o tópico avaliador de cointervenção não foi considerado, tendo em vista a exclusão de estudos

com combinações da terapia CAR T-Cell a outros métodos. Por fim, todos os estudos incluídos foram avaliados como de baixo e moderado risco (Apêndice B).

3.3 Características dos artigos incluídos

Os nove estudos incluídos, publicados entre 2017 e 2022, eram ensaios clínicos de diferentes fases: fase 1 (2), fase 2 (6) e fase 3 (1). Sendo todos os estudos de braço único, exceto um, que tratou-se de um estudo randomizado (BISHOP *et al.*, 2022). Foram incluídos 783 pacientes elegíveis. No entanto, 102 integrantes não receberam a terapia CAR T-Cell ou receberam produtos não conformes, sendo excluídos das análises. Grande parte do conjunto não recebeu a terapia devido a falha na fabricação, doença progressiva, eventos adversos, suspensão do consentimento e óbito. Totalizando 681 pacientes tratados.

Todos os participantes que receberam a terapia CAR T-Cell eram adultos de idade entre 18 e 79 anos, com performance de 0-2 na escala de status *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Majoritariamente a população foi masculina. Além disso, todos os pacientes foram diagnosticados com malignidades hematológicas, incluindo apenas o MM e linfoma, tratados previamente com mais de uma linha de tratamento. A linfodepleção é uma etapa prévia ao tratamento realizada na maioria dos pacientes. Sendo realizada, em sua maioria, pelos linfodepletos fludarabina e ciclofosfamida, exceto em dois artigos, os quais apresentaram, fora esses, a bendamustina como possibilidade alternativa (BISHOP *et al.*, 2022; SCHUSTER *et al.*, 2019). Por conseguinte, a terapia de ponte, antes da infusão, apenas não foi permitida em um dos ensaios (NEELAPU *et al.*, 2017). Ademais, apenas um estudo administrou antibacterianos, antifúngicos e antivirais para profilaxia de infecções (RI *et al.*, 2020).

Todos ensaios incluídos avaliaram a segurança e eficácia de produtos de terapia autóloga, sendo eles: idecabtagene vicleucel (MUSHI *et al.*, 2020; RAJE *et al.*, 2019), tisagenlecleucel (BISHOP *et al.*, 2022; SCHUSTER *et al.*, 2019), brexucabtagene autoleucel (WANG *et al.*, 2020), axicabtageno ciloleucel (NEELAPU *et al.*, 2017), relmacabtagene autoleucel (YING *et al.*, 2020), ciltacabtagene autoleucel (RI *et al.*, 2022) e lisocabtagene maraleucel (MAKITA *et al.*, 2022). Sendo assim, apenas os CARs direcionados aos antígenos-alvo CD19 (6) e BCMA (3) foram

incluídos. As características gerais dos estudos participantes foram apresentadas na tabela 1.

3.4 Eficácia e Eventos Adversos

Um total de 653 pacientes foram avaliados quanto à resposta clínica (Tabela 2). Todos os 9 estudos relatam os resultados de RO. A proporção combinada foi de 68% (n=443), com RC em 42% dos pacientes. Além disso, a RO agrupada nos estudos de antígeno alvo BCMA (77%) foi maior, em comparação com os de antígeno alvo CD19 (65%). No entanto, a RC apresentou-se relativamente melhor para CD19 (44%) que para BCMA (35%). As respostas ocorreram rapidamente, geralmente observadas no primeiro mês após a infusão de células T-CAR (MUNSHI *et al.*, 2021; RAJE *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020; YING *et al.*, 2020; NEELAPU *et al.*, 2017).

Apenas cinco estudos avaliaram a RO por idade (MUNSHI *et al.*, 2021; NEELAPU *et al.*, 2017; SCHUSTER *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020; YING *et al.*, 2020). Destes, 209 tinham menos de 65 anos e 113 tinham ≥ 65 anos, com RO de 69% e 81%, respectivamente. Contudo, um pequeno número de pacientes não respondeu ao tratamento, apresentando um percentual acumulado de doença progressiva e estável de 15% e 11%, respectivamente.

Todos os participantes foram avaliados quanto à segurança. Os eventos adversos (EAs) foram observados em todos os estudos e categorizados conforme a escala de gravidade Common Terminology Criteria for Adverse Events, nas versões 4.03 (MUNSHI *et al.*, 2021; NEELAPU *et al.*, 2017; RAJE *et al.*, 2019; SCHUSTER *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020) e 5.0 (BISHOP *et al.*, 2022; RI *et al.*, 2022). No entanto, apenas Ying *et al.* (2020) não estimou o número exato de pacientes que alcançaram EAs de grau ≥ 3 .

Tabela 1. Características gerais dos estudos: design do estudo, amostra, características dos pacientes e do produto celular.

Ref.	Design	N	Idade Md (intervalo)	Sexo (M/F)	Trat. prévio	Malign	ECOG	LD	Prod. celular	Antígeno alvo CAR	Origem celular	Dose CAR-T
Neelapu 2017	Fase 2, multicêntrico, aberto e braço único	101	58 (23-76)	68/33	≥ 2	Linfoma	0-1	fludarabina (30 mg/m ²) ciclofosfamida (500mg/m ²)	Axi-cel	CD19	Autóloga	2×10 ⁶ /kg
Raje 2019	Fase 1, multicêntrico, aberto e braço único	33	60 (37-75)	21/12	Md 7 (3-14)	MM	0-2	fludarabina (30 mg/m ²) ciclofosfamida (300mg/m ²)	Ide-cel	BCMA	Autóloga	50×10 ⁶ , 150×10 ⁶ , 450×10 ⁶ , ou 800×10 ⁶ /150×10 ⁶ até 450×10 ⁶
Schuster 2019	Fase 2, multicêntrico, aberto e braço único	111	56 (22-76)	N.e.	≥ 2	Linfoma	0-1	fludarabina (25 mg/m ²) ciclofosfamida (250mg/m ²) ou bendamustina (90mg/m ²)	Tisa-cel	CD19	Autóloga	0,1×10 ⁸ a 6,0×10 ⁸
Wang 2020	Fase 2, multicêntrico, aberto e braço único	68	65 (38-79)	54/11	≤ 5	Linfoma	Ne	fludarabina (30 mg/m ²) ciclofosfamida (500mg/m ²)	Brexu-cel	CD19	Autóloga	2×10 ⁶ /kg
Ying 2020	Fase 1, multicêntrico, aberto e braço único	59	56 (18-75)	33/26	≥ 2	Linfoma	0-2	fludarabina (25 mg/m ²) ciclofosfamida (250mg/m ²)	Relma-cel	CD19	Autóloga	100×10 ⁶ ou 150×10 ⁶
Munshi 2021	Fase 2, multicêntrico, aberto e braço único	128	61 (33-78)	76/52	Md 6 (3-16)	MM	0-2	fludarabina (30mg/m ²) ciclofosfamida (300 mg/m ²)	Ide-cel	BCMA	Autóloga	150×10 ⁶ , 300×10 ⁶ , 450×10 ⁶
Bishop 2022	Fase 3, multicêntrico, aberto e randomizado	162	59 (19-79)	103/59	≥ 1	Linfoma	0-1	fludarabina (25 mg/m ²) ciclofosfamida (250mg/m ²) ou bendamustina (90mg/m ²)	Tisa-cel	CD19	Autóloga	0,4×10 ⁸ a 6,0×10 ⁸
Makita 2022	Fase 2, multicêntrico, aberto e braço único	10	57 (47-73)	6/4	Md 3 (1-9)	Linfoma	0-1	fludarabina (30 mg/m ²) ciclofosfamida (300mg/m ²)	Liso-cel	CD19	Autóloga	100×10 ⁶
Ri 2022	Fase 2, multicêntrico, aberto e braço único	9	57 (45-71)	5/4	Md 5 (3-7)	MM	0-2	fludarabina (30 mg/m ²) ciclofosfamida (300mg/m ²)	Cilta-cel	BCMA	Autóloga	0,41×10 ⁶ à 0,72×10 ⁶ /kg

ECOG: escala *Eastern Cooperative Oncology Group*. LD: quimioterapia linfodepletora. Malign: malignidade. Md: mediana. MM: mieloma múltiplo. M/F: Masculino/ Feminino. N: Número de pacientes. Ne: não especificado. Trat: tratamento.

Tabela 2. Taxas de resposta clínica e tempo de primeira resposta ao câncer.

REF.	TAXA DE RESPOSTA						PRIMEIRA RESPOSTA
	Objetiva (RC + RP)	Completa (RC)	Parcial (RP)	Doença Progressiva	Doença Estável	Desconhecida	
Neelapu 2017	83 (82%)	55 (54%)	28 (28%)	11 (11%)	5 (5%)	2 (2%)	1 mês (0,8—6)
Raje 2019	28 (85%)	15 (45%)	13 (39%)	1 (3%)	4 (12%)	0	1 mês (0,5—3)
Schuster 2019	48 (52%)	37 (40%)	11 (12%)	24 (26%)	14 (15%)	7 (18%)	-
Wang 2020	56 (93%)	40 (67%)	16 (57%)	2 (3%)	2 (3%)	0	1 mês (0,8—3,1)
Ying 2020	44 (76%)	30 (52%)	14 (24%)	4 (7%)	7 (12%)	3	0,9 mês (0,7—10,6)
Munshi 2021	94 (73%)	42 (33%)	52 (41%)	8 (6%)	22 (16%)	4 (3%)	1 mês (0,5—8,8)
Bishop 2022	75 (46%)	46 (28%)	29 (18%)	50 (31%)	19 (12%)	18 (11%)	-
Makita 2022	7 (70%)	5 (50%)	2 (20%)	3 (30%)	0	0	-
Ri 2022	8 (100%)	2 (25%)	6 (75%)	0	0	0	-

Quase todos os pacientes experimentaram algum tipo de evento adverso. Os nove estudos relatam EAs hematológicos, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia, acumulando incidências totais de 64%, 48% e 58%, respectivamente. Esse mesmo grupo reúne o maior número de eventos grau ≥ 3 na maioria dos estudos, correspondendo a 60%, 28% e 43%, respectivamente. A leucopenia é relatada em oito dos nove estudos incluídos, com incidência acumulada de 32%. Os eventos hematológicos foram expressivamente mais incidentes em estudos BCMA.

Eventos gastrointestinais também foram registrados em quase todos os estudos, exceto em Makita *et al.* (2022). Ademais, outros eventos comuns entre a maioria dos títulos foram registrados, como alterações metabólicas, fadiga, dor de cabeça, pirexia, tosse, hipotensão e infecção (Tabela 3). A totalidade de artigos acumulou mais de 30 EAs, em sua maioria classificados como “outros” (Apêndice C). As infecções ocorreram em 203 pacientes, resultando em cinco óbitos: pneumonia

citomegaloviral (1), aspergilose broncopulmonar (1), complicações ao SARS-CoV-2 (2) e uma infecção grau 5, devido a bacteremia estafilocócica.

Tabela 3. Eventos adversos mais comuns entre os estudos.

Eventos Adversos	Neelapu 2017	Raje 2019	Schuster 2019	Wang 2020	Ying 2020	Munshi 2021	Bishop 2022	Makita 2022	Ri 2022
n. (%)	101 (100%)	33 (100%)	111 (100%)	68 (100%)	59 (100%)	128 (100%)	160 (99%)	10 (100%)	9 (100%)
Grau ≥3 - n (%)	96 (95%)	32 (97%)	99 (89%)	67 (99%)	NE	127 (99%)	136 (84%)	9 (90%)	8 (89%)
CRS - n (%)	94 (93%)	25 (76%)	64 (58%)	62 (91%)	28 (47%)	107 (84%)	95 (59%)	5 (50%)	8 (89%)
Neurotóxicos	65 (64%)	14 (42%)	23 (21%)	43 (63%)	12 (20%)	23 (18%)	16 (10%)	1 (10%)	0
Hematológicos									
Neutropenia	85 (84%)	28 (85%)	22 (20%)	59 (87%)	38 (64%)	117 (91%)	67 (41%)	9 (90%)	8 (89%)
Leucopenia	31 (31%)	20 (61%)	37 (33%)	NR	40 (68%)	54 (42%)	22 (14%)	9 (90%)	4 (44%)
Trombocitopenia	59 (58%)	19 (58%)	14 (13%)	50 (74%)	25 (42%)	81 (63%)	59 (36%)	9 (90%)	7 (78%)
Anemia	67 (66%)	19 (58%)	53 (48%)	46 (68%)	25 (42%)	89 (70%)	80 (49%)	8 (80%)	6 (67%)
Gastrointestinais									
Constipação	31 (31%)	9 (27%)	18 (16%)	NR	7 (12%)	20 (16%)	48 (30%)	NR	NR
Diarreia	43 (43%)	7 (21%)	35 (32%)	NR	NR	45 (35%)	35 (22%)	NR	3 (33%)
Náusea	59 (58%)	7 (21%)	32 (29%)	22 (32%)	6 (10%)	37 (29%)	67 (41%)	NR	3 (33%)
Metabólicos									
Hipocalcemia	33 (33%)	8 (24%)	25 (23%)	21 (31%)	8 (14%)	45 (35%)	45 (28%)	NR	2 (22%)
Hipofosfatemia	NR	7 (21%)	19 (17%)	25 (37%)	NR	38 (30%)	13 (8%)	NR	NR
Outros									
Fadiga	52 (51%)	14 (42%)	28 (25%)	24 (35%)	NR	43 (34%)	38 (23%)	4 (40%)	1 (11%)
Dor de cabeça	47 (47%)	10 (30%)	25 (23%)	24 (35%)	6 (10%)	27 (21%)	37 (23%)	NR	3 (33%)
Pirexia	86 (85%)	8 (24%)	29 (26%)	64 (94%)	36 (61%)	32 (25%)	42 (26%)	NR	NR
Tosse	NR	6 (18%)	19 (17%)	25 (37%)	6 (10%)	26 (20%)	18 (11%)	NR	NR

Hipotensão	NR	5 (15%)	29 (26%)	31 (51%)	6 (10%)	21 (16%)	NR	NR	NR
Infecção	8 (8%)	14 (42%)	38 (34%)	28 (56%)	10 (17%)	88 (69%)	5 (3%)	1 (10%)	1 (11%)

CRS: Síndrome de liberação de citocinas. NE: não estimado; NR: não relatado

As importantes síndrome de liberação de citocinas (CRS - *cytokine release syndrome*) e toxicidades neurológicas (TNs) também foram relatadas (Tabela 4). Entre os 679 pacientes que apresentaram eventos adversos, 72% apresentaram CRS. A CRS é graduada em uma escala de 1 a 4 (LIU; ZHAO, 2018); CRS grave (ou seja, grau ≥ 3) ocorreu em 14% dos pacientes. O tempo mediano de início da CRS variou entre 1 e 7,5 dias. A duração mediana foi entre 5 e 11 dias, podendo perdurar por até 2 meses. A taxa combinada de CRS foi de 82% e 63% em estudos usando o antígeno alvo BCMA e CD19, respectivamente.

Eventos neurotóxicos foram registrados em 8 dos 9 estudos. A proporção combinada foi de 29%, com percentual de grau ≥ 3 menor que 11%. O tempo mediano de início para qualquer efeito neurotóxico variou entre 2 e 8 dias, com duração mediana por volta de 3 e 17 dias. Apenas Raje e colaboradores (2019) não estimaram início e duração mediana das TNs. Ademais, CRS e TN foram tratados na maioria dos estudos utilizando somente tocilizumabe e corticosteróides, exceto Neelapu e colaboradores (2017) que utilizou além das duas medidas de suporte, os vasopressores. Somente um estudo não relatou o tratamento das CRS e TN (BISHOP *et al.*, 2022).

Dentre os nove, apenas um estudo não registrou óbitos (RI *et al.*, 2022). Do total de participantes, 135 óbitos (20%) foram mencionados. Desse conjunto, 81% (n=110) faleceram em consequência à progressão da doença. Aos demais registros foram associados a eventos adversos associados ou não ao tratamento, bem como infecções, conforme já mencionado.

Tabela 4. Ocorrência da síndrome de liberação de citocinas e eventos neurotóxicos, e o tratamento adotado nos respectivos estudos.

Ref.	CRS		TN		TRATAMENTO
	n. (%)	Grau ≥3	n. (%)	Grau ≥3	
Neelapu 2017	94 (93%)	13 (13%)	65 (64%)	28 (28%)	vasopressores, tocilizumabe e corticosteróides
Raje 2019	25 (76%)	2 (6%)	14 (42%)	1 (3%)	tocilizumabe e corticosteróides
Schuster 2019	64 (58%)	24 (21%)	23 (21%)	13 (12%)	tocilizumabe e corticosteróides
Wang 2020	62 (91%)	10 (15%)	43 (63%)	21 (31%)	tocilizumabe e corticosteróides
Ying 2020	28 (47%)	3 (5%)	12 (20%)	3 (5%)	tocilizumabe e corticosteróides
Munshi 2021	107 (84%)	7 (6%)	23 (18%)	4 (3%)	tocilizumabe e corticosteróides
Bishop 2022	95 (59%)	8 (5%)	16 (10%)	3 (2%)	NR
Makita 2022	5 (50%)	0	1 (10%)	0	tocilizumabe e corticosteróides
Ri 2022	8 (89%)	0	0	0	tocilizumabe e corticosteróides

NR: Não relatado.

Dentre os nove, apenas um estudo não registrou óbitos (RI et al., 2022). Do total de participantes, 135 óbitos (20%) foram mencionados. Desse conjunto, 81% (n=110) faleceram em consequência à progressão da doença. Aos demais registros foram associados a eventos adversos associados ou não ao tratamento, bem como infecções, conforme já mencionado.

4 DISCUSSÃO

O surgimento da imunoterapia, também conhecida como “quarto pilar” da terapia oncológica, na última década, promoveu o desenvolvimento de estratégias para potencialização da atividade imunológica. Nesse contexto surgiu a terapia CAR T-Cell, a qual apresentou potencial expressivo sobre as neoplasias hematológicas (KAMDAR *et al.*, 2022; LOCKE *et al.*, 2022). Atualmente, a terapia está aprovada para

o tratamento de leucemia e linfoma de células B recidivantes ou refratários e, mais recentemente, mieloma múltiplo (NIH, 2022). Nessas diferentes doenças, alcançou-se excelentes taxas de resposta. Apesar da eficácia promissora, a terapia CAR T-Cell está associada a efeitos adversos significativos. Dessa maneira, nessa revisão buscou-se investigar a eficácia e os eventos adversos associados às terapias CAR T-Cell em malignidades hematológicas R/R.

A análise supracitada apontou que a terapia CAR T-Cell mostrou resultados expressivamente eficazes. A proporção combinada da taxa de resposta objetiva de 653 pacientes foi de 68%, com resposta completa em 42% dos pacientes. A RC agrupada aproximou-se ligeiramente a taxas registradas por Raje *et al.* (2019) (45%) e Schuster *et al.* (2019) (40%). No entanto, as melhores respostas foram obtidas para o antígeno alvo BCMA (77%). Esse fato pode estar associado à expressividade exclusiva e uniforme do BCMA nas células do MM, em quase todos os casos da doença (ALI *et al.*, 2016; LIN *et al.*, 2019). Apesar desse fato favorecer o uso irrestrito da ide-cel e cilta-cel, baseando-se na expressão tumoral, a maioria dos estudos participantes e presentes na literatura são voltados ao CD19.

Além do MM, apenas linfomas de células B integraram a revisão. Contudo, ambas são comparativamente inferiores à eficácia primária das células T-CAR em leucemias de células B, na população adulta. Enquanto, a maior taxa de remissão completa obtida para MM e linfoma, foram 45% e 67%, respectivamente; a RC em leucemias de célula B é maior que 70% (SHAH *et al.*, 2021), podendo alcançar a taxa de remissão completa em 80%, após terapia CAR T-Cell anti-CD19 (MAUDE *et al.*, 2018). Além disso, revisões sistemáticas ressaltam melhores respostas para leucemia linfoblástica aguda, em comparação com linfomas, com RC de 77,1% e 44,4%, respectivamente (GRIGOR *et al.*, 2019). Dado que condiz com os resultados agrupados de RC de linfomas, apresentados nesta revisão (44%).

Defronte desses resultados, o tratamento com tisagenlecleucel não foi superior a estratégias de tratamento padrão (quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas) no tratamento de linfomas agressivos, no estudo randomizado incluído nessa revisão (BISHOP *et al.*, 2022). Por outro lado, outros ensaios clínicos randomizados, não incluídos, evidenciaram a eficácia superior dos produtos axicabtagene ciloleucel e lisocabtagene maraleucel, sobre o tratamento padrão, em linfomas (KAMDAR *et al.*, 2022; LOCKE *et al.*, 2022)

Uma parcela pequena de pacientes não obteve resposta à terapia (doença progressiva ou estável) e tão pouco foram investigados. Contudo, a não responsividade a CAR T-Cell pode estar associada a diversos fatores, como a carga tumoral, perda do antígeno alvo, resistência das células tumorais, a função das células T-CAR e o microambiente tumoral (MEHRABADI *et al.*, 2022).

O uso da quimioterapia de linfodepleção vem sendo associada a melhora da eficácia da terapia, devido a sua capacidade de criar um microambiente tumoral favorável para expansão e sobrevivência das células T-CAR (XIAO *et al.*, 2022). Três agentes linfodepletivos foram registrados nos estudos incluídos, contudo fludarabina e ciclofosfamida foram unanimemente utilizados. O uso concomitante de ambos está associado a taxas de resposta mais altas (RO:72%; RC:50%) em comparação com o uso da ciclofosfamida isolada (RO:50%; RC:8%) (TURTLE *et al.*, 2016). Coincidentemente, os únicos estudos que relataram o uso alternativo da bendamustina alcançaram as piores taxas de RO: Schuster *et al.*, 2019 (52%); e Bishop *et al.* (2022) (46%).

A síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidades são considerados eventos adversos de importância da CAR T-Cell (KOTCH: BARRETT; TEACHEY, 2019). Contudo, as toxicidades hematológicas, também frequentemente relatadas, são pouco discutidas. A ocorrência de eventos hematológicos foi incidente em todos os estudos durante o tratamento com células T-CAR, sobretudo a neutropenia, trombocitopenia e anemia, que acumulam incidência de grau ≥ 3 de 60%, 36% e 43%, nessa ordem. Taxas incidentes acumulativas de grau ≥ 3 semelhantes foram demonstradas em outras revisões sistemáticas (60%, 33% e 32%, respectivamente) (LUO *et al.*, 2022). Nessa conjuntura, a preocupação centraliza-se sobretudo nas complicações da citopenia, podendo estar associada ao aumento do risco de infecções e hemorragias (JULURI *et al.*, 2022). Apesar disso, nenhuma das infecções registradas foi associada a essa circunstância. Podendo estas estarem associadas à imunossupressão decorrente da quimioterapia condicionante (BRUDNO; KOCHENDERFER, 2019).

A CRS, toxicidade mais comum associada à terapia, ocorre por consequência do engajamento dos receptores CAR das células T com os antígenos cognatos expressos pelas células tumorais (NEELAPU *et al.*, 2017a). No entanto, a liberação das citocinas é como uma “faca de dois gumes”, que é capaz de exercer controle sobre os tumores e contraproducente ao desencadear eventos adversos graves (LI *et*

al., 2021). Diante do pressuposto, a CRS apresentou-se comumente em todos os estudos envolvidos, com 14% dos pacientes apresentando a forma grave.

A neurotoxicidade, igualmente conhecida como síndrome de encefalopatia ligada às células T-CAR (CRES, *CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome*), assim como a CRS, ocorre mediante a resposta das células T-CAR ao tumor (NEELAPU *et al.*, 2017a). No entanto, seu mecanismo subjacente está atrelado a difusão de citocinas no cérebro, mediante a presença de interleucinas, ou até mesmo presença das células T-CAR no sistema nervoso central, a partir de seu isolamento no líquido cefalorraquidiano (LEE *et al.*, 2015). Apesar de estar entre os principais eventos adversos atrelados à terapia, sua ocorrência foi menor em comparação a CRS, aparecendo em 8 dos 9 estudos, tendo casos de grau ≥ 3 relatados em 7 estudos. Tanto a CRS, quanto a CRES independem uma da outra para que ocorram (BRUDNO; KOCHENDERFER, 2019). Em concordância a este fato, um estudo registrou a CRS, mas nenhum caso de CRES (RI *et al.*, 2022).

Apesar da baixa frequência, CRS e CRES graves são condições que preocupam. Acredita-se que a carga tumoral reduzida no momento da infusão da CAR T-Cell impacte positivamente na redução das CRS e neurotoxicidades graves (PERICA *et al.*, 2021). Para isso, antes da infusão, a quimioterapia de ponte desempenha papel preponderante, devido a sua capacidade de controlar o avanço da doença, ou até mesmo diminuindo a carga da doença (XIAO *et al.*, 2022). Mesmo diante da não utilização da terapia de ponte, Neelapu e colaboradores (2017) obtiveram incidência de CRS e CRES graves menores, que outros estudos que contemplaram essa etapa. Em contrapartida, o percentual de qualquer grau de CRS e CRES foram maiores que os demais estudos.

Embora tenha-se encontrado outros efeitos adversos, como gastrointestinais e metabólicos, pouco se tem falado na literatura sobre estes, fazendo necessária uma investigação mais articulada.

Apesar de apresentar evidências de rápida disponibilidade, estudos de braço único apresentam níveis de fragilidade, sendo necessário o uso de estudos comparativos randomizados. Esse último, além fornecer dados para a segurança e eficácia de novas medidas de tratamento em comparação com as opções de tratamento padrão, devido à robustez metodológica, ainda são os ditos estudos ideais de fundamentação para aprovação em saúde (PASQUI *et al.*, 2022). Ainda assim, somente um estudo comparativo integrou os títulos incluídos nesta revisão. Por esse

motivo, recomenda-se a realização de novas revisões voltadas apenas para os produtos de terapia aprovados apenas em estudos comparativos.

Esse estudo tem como vantagens: a utilização de uma estratégia de busca predefinida, bem como a conduta independente por pares nos processos de seleção de registro e avaliação de qualidade. Além disso, teve à disposição uma ferramenta de análise de qualidade exclusiva. Por conseguinte, foi capaz de promover uma investigação geral sobre as respostas clínicas e eventos adversos atrelados às terapias CAR T-Cell aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) e NMPA (*National Medical Products Administration*) da China. Por outro lado, houve algumas limitações: (1) número limitado de artigos disponíveis devido a variável de elegibilidade “gratuidade”; (2) não avaliação dos tipos de linfoma; e (3) a não análise de subgrupos específicos, incluindo *status* da doença, doses de células T-CAR, persistência das células T-CAR, pacientes pediátricos e características gerais voltadas a engenharia do CAR.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados aqui sugerem eficácia à terapia CAR T-Cell para alvos BCMA e CD19, em doenças hemato-oncológicas, com respostas ao tumor ocorrendo no primeiro mês. Mesmo diante da fragilidade atrelada aos estudos de braço único, que compuseram essa revisão, as evidências apoiam os tratamentos que até aqui foram aprovados. No entanto, em resposta ao tumor, a terapia resulta em eventos tóxicos, que porventura podem preceder em óbitos, mas que ocorrem em sua maioria em grau tolerável na população adulta. Sendo assim, tais achados rogam por ensaios clínicos randomizados em larga escala para obter evidências mais incisivas acerca da eficácia e segurança do método.

6 FINANCIAMENTO

Não houve fonte primária de financiamento para a revisão.

7 DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os dados gerados são incluídos no manuscrito e em seus arquivos complementares (apêndices).

8 REFERÊNCIAS

- ALI, Syed Abbas *et al.* T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. **Blood**, v. 128, n. 13, p. 1688-1700, 29 set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711903>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts & figures 2023. Atlanta: American Cancer Society, 2023.
- BISHOP, Michael R. *et al.* Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 7, p. 629-639, 17 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116596>. Acesso em: 01 maio 2023.
- BRUDNO, Jennifer N.; KOCHENDERFER, James N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. **Blood Reviews**, v. 34, p. 45-55, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>. Acesso em: 3 jun. 2023.
- FEINS, Steven *et al.* An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. **American Journal of Hematology**, v. 94, S1, p. S3—S9, 18 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.25418>. Acesso em: 4 abr. 2023.
- FORATTINI, Oswaldo Paulo. A língua franca da ciência. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 3-8, fev. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0034-89101997000100002>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- FUJIWARA, Yuki *et al.* The Past, Present, and Future of Clinically Applied Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 2, p. 207, 9 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph15020207>. Acesso em: 13 jun. 2023.
- GILL, Saar I. How close are we to CAR T-cell therapy for AML? **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 32, n. 4, p. 101104, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.101104>. Acesso em: 27 abr. 2023.
- GOUVARCHIN GHALEH, Hadi Esmaeili *et al.* Concise review on optimized methods in production and transduction of lentiviral vectors in order to facilitate immunotherapy and gene therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 128, p. 110276, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110276>. Acesso em: 4 jun. 2023.
- GRIGOR, Emma J. M. *et al.* Risks and Benefits of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 33, n. 2, p. 98-110, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.01.005>. Acesso em: 8 jun. 2023.

HAN, Donglei *et al.* Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Hematological Malignancies. **Journal of Cancer**, v. 12, n. 2, p. 326-334, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/jca.48976>. Acesso em: 4 abr. 2023.

HASLAUER, Theresa *et al.* CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8996, 20 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22168996>. Acesso em: 4 abr. 2023.

HONG, Mihe; CLUBB, Justin D.; CHEN, Yvonne Y. Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. **Cancer Cell**, v. 38, n. 4, p. 473-488, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.07.005>. Acesso em: 4 abr. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

JULURI, Krishna R. *et al.* Severe cytokine release syndrome is associated with hematologic toxicity following CD19 CAR T-cell therapy. **Blood Advances**, v. 6, n. 7, p. 2055-2068, 29 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004142>. Acesso em: 9 jun. 2023.

JW Therapeutics Announces NMPA Approval of Relmacabtagene Autoleucel Injection in China. 6 set. 2021. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/jw-therapeutics-announces-nmpa-approval-of-relmacabtagene-autoleucel-injection-in-china-301369706.html>. Acesso em: 9 maio 2023.

KAMDAR, Manali *et al.* Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 399, n. 10343, p. 2294-2308, jun. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00662-6). Acesso em: 13 jun. 2023.

KOTCH, Chelsea; BARRETT, David; TEACHEY, David T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 15, n. 8, p. 813-822, 20 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1744666x.2019.1629904>. Acesso em: 11 jun. 2023.

KUWANA, Yoshihisa *et al.* Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 149, n. 3, p. 960-968, dez. 1987. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(87\)90502-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(87)90502-x). Acesso em: 27 abr. 2023.

LEE, Daniel W. *et al.* T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9967, p. 517-528, fev. 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61403-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61403-3). Acesso em: 9 jun. 2023.

LI, Xia *et al.* Signaling pathways in the regulation of cytokine release syndrome in human diseases and intervention therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, 20 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00764-4>. Acesso em: 9 jun. 2023.

LIN, Quande *et al.* Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma. **Molecular Cancer**, v. 18, n. 1, 5 nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1092-1>. Acesso em: 8 jun. 2023.

LIU, Delong; ZHAO, Juanjuan. Cytokine release syndrome: grading, modeling, and new therapy. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 11, n. 1, 24 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0653-x>. Acesso em: 4 jun. 2023.

LOCKE, Frederick L. *et al.* Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 7, p. 640-654, 17 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116133>. Acesso em: 13 jun. 2023.

LUO, Wenjing *et al.* Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and Meta-analysis. **BMC Cancer**, v. 22, n. 1, 24 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09102-x>. Acesso em: 4 abr. 2023.

MAKITA, Shinichi *et al.* Phase 2 results of lisocabtagene maraleucel in Japanese patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Medicine**, 26 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cam4.4820>. Acesso em: 15 abr. 2023.

MAUDE, Shannon L. *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, fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709866>. Acesso em: 8 jun. 2023.

MEHRABADI, Ali Zarezadeh *et al.* Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112512, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112512>. Acesso em: 3 abr. 2023.

MILIOTOU, Androulla N.; PAPADOPOULOU, Lefkothea C. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 19, n. 1, p. 5-18, 31 maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389201019666180418095526>. Acesso em: 4 jun. 2023.

MUNSHI, Nikhil C. *et al.* Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 705-716, 25 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024850>. Acesso em: 19 abr. jun. 2023.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). CAR T Cells: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancers. 2022. Disponível em: <www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>. Acesso em: 3 abr. 2023.

NEELAPU, Sattva S. *et al.* Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in Patients with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Long-Term Follow-up of the Pivotal Zuma-1 Trial. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 3, p. S74—S75, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.644>. Acesso em: 1 maio 2023.

NEELAPU, Sattva S. *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 26, p. 2531-2544, 28 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707447>. Acesso em: 20 maio 2023.

NEELAPU, Sattva S. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 15, n. 1, p. 47-62, 19 set. 2017a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>. Acesso em: 9 jun. 2023.

NOAKS, Elsa *et al.* Enriching leukapheresis improves T cell activation and transduction efficiency during CAR T processing. **Molecular Therapy - Methods & Clinical**

- Development**, v. 20, p. 675-687, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.002>. Acesso em: 4 jun. 2023.
- PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- PASQUI, Daniel Maringelli *et al.* CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review. **European Journal of Haematology**, 26 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejh.13851>. Acesso em: 9 jun. 2023.
- PERICA, Karlo *et al.* Impact of bridging chemotherapy on clinical outcome of CD19 CAR T therapy in adult acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, 8 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01196-3>. Acesso em: 10 jun. 2023.
- RAJE, Noopur *et al.* Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 18, p. 1726-1737, 2 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1817226>. Acesso em: 12 abr. 2023.
- RI, Masaki *et al.* Ciltacabtagene autoleucel in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE -1 (phase 2) Japanese cohort. **Cancer Science**, 2 set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cas.15556>. Acesso em: 11 maio 2023.
- SCHUSTER, Stephen J. *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 45-56, 3 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804980>. Acesso em: 16 maio 2023.
- SHAH, Bijal D. *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**, v. 398, n. 10299, p. 491-502, ago. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01222-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01222-8). Acesso em: 8 jun. 2023.
- TURTLE, Cameron J. *et al.* Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+and CD4+CD19-specific chimeric antigen receptor–modified T cells. **Science Translational Medicine**, v. 8, n. 355, p. 355ra116, 7 set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf8621>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- WANG, Michael *et al.* KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 14, p. 1331-1342, 2 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1914347>. Acesso em: 12 maio. 2023.
- XIAO, Xinyi *et al.* Combination strategies to optimize the efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy in hematological malignancies. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 23 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954235>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- YING, Zhitao *et al.* Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. **Cancer Medicine**, 31 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cam4.3686>. Acesso em: 25 abr. 2023.

9 APÊNDICES

APÊNDICE A – Estratégia de busca em base de dados MEDLINE (via Pubmed).

Filtros: “*Clinical Trials*” e “*Randomized Controlled Trial*”

((Hematologic Neoplasms or Hematologic Malignancy or Hematologic Neoplasm or Hematological Neoplasms or Hematological Neoplasm or Hematologic Malignancies or Hematological Malignancies or Hematological Malignancy or Hematopoietic Neoplasms or Hematopoietic Neoplasm or Hematopoietic Malignancies or Hematopoietic Malignancy) OR (“Hematologic Neoplasms”[Mesh])) AND (((((((((((((((“Receptors, Chimeric Antigen”[Mesh]) OR (Chimeric Antigen Receptors or Chimeric Antigen Receptor or Chimeric T-Cell Receptors or Chimeric T Cell Receptors or Artificial T-Cell Receptors or Artificial T Cell Receptors or Chimeric T-Cell Receptor or Chimeric T Cell Receptor or Chimeric Immunoreceptors)) OR (Adoptive Immunotherapy or Adoptive Immunotherapies or Adoptive Cellular Immunotherapies or Adoptive Cellular Immunotherapy or Chimeric Antigen Receptor Therapy or CAR T-Cell Therapy or CAR T Cell Therapy or CAR T-Cell Therapies)) OR (“CAR-T-CELL” or “CAR T CELL” or “CART CELL” or “CART-CELLS” or “CART CELLS”)) OR (“tisagenlecleucel” [Supplementary Concept])) OR (KYMRIAH or CTL019)) OR (“axicabtagene ciloleucel” [Supplementary Concept])) OR (KTE-C19 or YESCARTA)) OR (“lisocabtagene maraleucel” or Liso-cel)) OR (JCAR017 or BREYANZI)) OR (“idecabtagene vicleucel” [Supplementary Concept])) OR (ide-cel or bb2121)) OR (“Ciltacabtagene autoleucel”)) OR (“relmacabtagene autoleucel” [Supplementary Concept])) OR (relma-cel or JWCAR029)) OR (“brexucabtagene autoleucel” [Supplementary Concept])) OR (KTE-X19))

Sem realizar relatórios de resultados seletivos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcial	Sim	Sim
Detalhes dos testes estatísticos relatados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Duração do acompanhamento relatado	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Estimativas de variabilidade aleatória na análise de dados de resultados relevantes	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Eventos adversos relatados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Conflito de interesse e fontes de apoio relatado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Risco de viés	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo

* Este item avaliador não foi considerado, tendo em vista a exclusão de estudos com combinações da terapia *CAR-T Cell* a outras terapias a essa revisão.

APÊNDICE C – Registros de eventos adversos ditos como “outros” por ocorrência de gravidade.

EAs N(%) - [(≥g3)]	Neelapu 2017	Raje 2019	Schuste 2019	Wang 2020	Ying 2020	Munshi 2021	Bishop 2022	Makita 2022	Ri 2022
Fadiga	52 (51%) [2]	14 (42%) [1]	28 (25%) [7]	24 (25%) [1]	NR	43 (34%) [2]	38 (23%) [3]	4 (40%) [0]	1 (11%) [1]
Dispneia	NR	NR	19 (17%) [5]	NR	NR	NR	15 (9%) [2]	NR	NR
Cefaleia	47 (47%) [1]	10 (30%) [0]	25 (23%) [1]	24 (35%) [1]	6 (10%) [0]	27 (21%) [1]	37 (23%) [0]	NR	3 (33%) [0]
Hipocalcemia	40 (40%) [6]	9 (27%) [0]	NR	NR	NR	34 (27%) [10]	NR	NR	NR
Pirexia	86 (85%) [14]	8 (24%) [1]	39 (25%) [6]	64 (94%) [9]	36 (61%) [0]	32 (25%) [3]	42 (26%) [0]	NR	NR
Hipocalemia	33 (33%) [3]	8 (24%) [0]	25 (23%) [9]	21 (31%) [5]	8 (14%) [0]	45 (35%) [3]	45 (28%) [8]	NR	2 (22%) [1]
Hipofosfatem.	NR	7 (21%) [3]	19 (17%) [15]	25 (37%) [15]	NR	38 (30%) [20]	13 (8%) [6]	NR	NR
Edema periférico	NR	6 (18%) [1]	17 (15%) [0]	NR	NR	NR	18 (11%) [0]	NR	NR
Hiperglicemia	NR	6 (18%) [1]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoalbuminemia	41 (41%) [1]	6 (18%) [0]	NR	23 (34%) [1]	NR	22 (17%) [4]	NR	NR	NR
Tosse	NR	6 (18%) [0]	19 (17%) [0]	25 (37%) [0]	6 (10%) [0]	26 (20%) [0]	18 (11%) [0]	NR	NR
Tontura	NR	6 (18%) [0]	13 (12%) [0]	NR	2 (3%) [0]	NR	19 (12%) [0]	NR	NR
Taquicardia	39 (39%) [2]	5 (15%) [0]	12 (11%) [3]	21 (31%) [0]	1 (2%) [0]	NR	NR	NR	NR
Hipotensão	NR	5 (15%) [2]	29 (26%) [10]	31 (51%) [15]	6 (10%) [2]	21 (16%) [1]	NR	NR	NR
Hiponatremia	33 (33%) [10]	5 (15%) [2]	NR	22 (32%) [7]	NR	24 (19%) [7]	NR	NR	NR
Hipomagnesemia	NR	NR	19 (17%) [0]	NR	NR	30 (23%) [0]	20 (12%) [0]	NR	NR
Hipogamaglobulinemia	NR	NR	NR	NR	NR	27 (21%) [1]	NR	2 (20%) [0]	NR
↑ Aspartato aminotransferase	NR	NR	NR	NR	8 (14%) [2]	21 (16%) [2]	NR	NR	3 (33%) [3]
Arrepios	39 (39%) [0]	NR	14 (13%) [0]	28 (41%) [0]	1 (2%) [0]	NR	NR	NR	NR
Ansiedade	NR	NR	12 (11%) [1]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diminuição do apetite	50 (50%) [2]	NR	13 (12%) [4]	NR	6 (10%) [0]	NR	21 (13%) [1]	NR	1 (11%) [0]
↑ Creatinina (sangue)	NR	NR	12 (11%) [4]	NR	NR	NR	29 (18%) [2]	NR	NR

↑ Ferritina	NR	NR	NR	NR	8 (14%) [0]	NR	NR	NR	NR
Perda de peso	NR	NR	12 (11%) [3]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoxemia	NR	NR	NR	26 (38%) [14]	NR	NR	NR	NR	NR
Tremor	NR	NR	NR	24 (35%) [0]	7 (12%) [2]	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	17 (10%) [2]	NR	NR
Astenia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8 (5%) [1]	NR	NRNR
Inflamação da mucosa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8 (3%) [1]	NR	NR

NR: não registrado.