



MEDICINA DE PRECISÃO E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS: O NOVO PARADIGMA DA ONCOLOGIA

LEANDRA NASCIMENTO FONSECA

RESUMO

Os Produtos de Terapia Avançada (PTAs) emergem como alternativas promissoras para o tratamento de doenças complexas que anteriormente não possuíam terapias eficazes. Este estudo analisa o desenvolvimento e a aplicação de PTAs no Brasil, com ênfase nas terapias gênicas CAR-T. A justificativa para este trabalho reside no crescente número de aprovações e estudos clínicos de PTAs no país, refletindo avanços significativos na pesquisa e desenvolvimento deste tipo de fármaco. Os métodos incluíram a busca pelos termos “Advanced therapy products” e “Brazil” na base de dados PubMed, e a análise de dados públicos da Anvisa entre 2019 e 2023. Foram incluídos estudos clínicos autorizados pela Anvisa, analisando variáveis como ano da autorização, nome do estudo, fase, indicação e status. Os resultados indicam um aumento contínuo no número de estudos clínicos, principalmente com terapias gênicas e CAR-T, a maioria nas fases I e II. A colaboração entre instituições, agências reguladoras e a indústria farmacêutica tem sido crucial para acelerar o desenvolvimento e a disponibilização dessas terapias. No entanto, desafios operacionais e científicos persistem, incluindo regulamentações, barreiras éticas, formação de pesquisadores, construção de centros de pesquisa adequados, e a necessidade de entender a eficácia variável das terapias gênicas. Além disso, no caso da CAR-T, efeitos colaterais como a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade ainda são um desafio. Mesmo assim, o Brasil tem alcançado resultados positivos, especialmente em terapias gênicas e CAR-T voltadas ao tratamento de câncer, com centros de pesquisa como o Hemocentro de Ribeirão Preto demonstrando eficácia compatível com resultados internacionais. A introdução de terapias CAR-T representa um marco na medicina de precisão, focando nas características biológicas específicas do paciente. Continuar investindo em pesquisas será essencial para superar os desafios e ampliar o acesso a essas terapias inovadoras, oferecendo novas perspectivas e esperança para pacientes refratários às terapias convencionais.

Palavras-chave: Imunoterapia; CAR-T; Pesquisas; Linfoma; Regulamentação.

1 INTRODUÇÃO

A década de 1990 marcou o início do desenvolvimento dos Produtos de Terapia Avançada (PTA), uma classe inovadora de terapias baseadas em células humanas. Estas terapias incluem terapias gênicas, terapias celulares e produtos de engenharia tecidual. Um evento significativo que impactou profundamente o campo foi a morte de Jesse Gelsinger, durante um teste clínico em 1999, devido a uma reação adversa grave a uma terapia experimental com vetor viral para tratar a deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC), uma doença genética rara. Este incidente levantou importantes questões éticas e de segurança nos estudos envolvendo terapias genéticas, fazendo com que o ritmo dessas pesquisas desacelerasse (RENETA, 2020).

Atualmente, com avanços tecnológicos e regulamentares, os estudos na área tomaram novo fôlego, e os PTAs representam uma nova classe terapêutica com grande potencial para tratar diversas doenças, muitas das quais não possuíam alternativas terapêuticas disponíveis.

Desde 2020, o Brasil tem avançado no registro desses produtos e, atualmente, possui seis PTAs registrados. Dois desses produtos são direcionados ao tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e são classificados como terapias gênicas, desenvolvidas utilizando Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR-T). Esta abordagem terapêutica envolve a manipulação genética dos linfócitos T do paciente para que reconheçam e combatam as células tumorais, mostrando-se promissora especialmente para pacientes onde as terapias convencionais falharam.

As terapias gênicas funcionam introduzindo, removendo ou alterando material genético dentro das células de um paciente para tratar ou prevenir doenças. No contexto do tratamento do câncer, uma das formas mais avançadas de terapia gênica é a terapia CAR-T (Receptores de Antígenos Quiméricos). Esta terapia reprograma geneticamente os linfócitos T do paciente para reconhecer e atacar células cancerígenas (**Gonçalves, 2020**).

O processo de terapia CAR-T começa com a identificação do antígeno alvo, uma proteína específica presente na superfície das células tumorais. Em seguida, os linfócitos T são coletados do paciente através de um procedimento chamado leucoaférese. Os linfócitos T coletados são então geneticamente modificados em laboratório para expressar receptores de antígenos quiméricos (CARs) na sua superfície. Esses CARs são projetados para se ligar especificamente ao antígeno alvo nas células cancerígenas. O vetor utilizado para introduzir o gene CAR nas células T é geralmente um vírus modificado, escolhido por sua capacidade natural de inserir material genético nas células (**National Cancer Institute, 2020**).

Após a modificação genética, os linfócitos T são expandidos em cultura para aumentar seu número. Finalmente, as células T modificadas são reintroduzidas no paciente através de uma infusão. Uma vez no corpo, essas células T reprogramadas reconhecem e atacam as células tumorais que expressam o antígeno alvo, proporcionando uma resposta imunológica direcionada e potente contra o câncer.

Embora inicialmente nosso estudo objetivasse entender o papel das terapias gênicas no tratamento do LDGCB, identificamos a necessidade de abordar os estudos clínicos e o registro das PTAs com ênfase em terapias gênicas para entender sua aplicação ao LDGCB. Desta forma, esta revisão bibliográfica descritiva buscou traçar o panorama das Terapias Avançadas com foco em CAR-T registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) entre 2019 e 2023.

2 MATERIAL E MÉTODOS

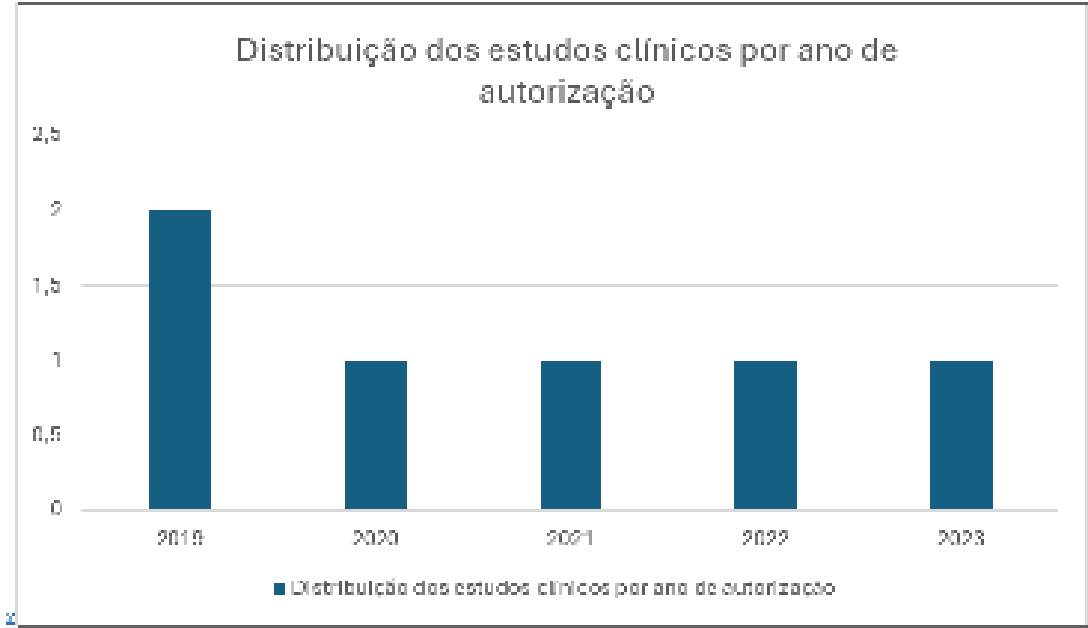
Com o objetivo de construir uma revisão bibliográfica descritiva e quantitativa, buscamos os termos “Advanced therapy products” e “Brazil” na base de dados PubMed, utilizando os filtros de textos completos gratuitos publicados nos últimos 5 anos. Incluímos na análise a base de dados da Anvisa, focando nos Produtos de Terapias Avançadas Registradas no Brasil, com ênfase em células CAR-T, bem como nos estudos clínicos em andamento. Utilizamos dados públicos disponíveis no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) entre 2019 e 2023. A coleta de dados incluiu registros de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa, publicações científicas e relatórios técnicos. Foram incluídos estudos clínicos com produtos de terapias avançadas (PTA) autorizados no Brasil, especificamente aqueles focados em terapias gênicas utilizando células CAR-T, analisando variáveis como ano da autorização, nome do estudo, título, classe do fármaco, fase, indicação e status. Estudos com dados incompletos ou já concluídos foram excluídos. A análise dos dados foi conduzida utilizando métodos descritivos, com cálculos de frequências, porcentagens e medidas de tendência central, além de descrições dos principais achados em termos de número de estudos, tipos de terapias investigadas, fases dos ensaios clínicos e indicações terapêuticas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro PTA aprovado pela ANVISA para comercialização em território nacional foi aprovado em agosto de 2020, o Luxturna, um produto de terapia gênica utilizado em adultos e crianças para tratar a perda de visão causada pela mutação no gene RPE65, esta mutação impede o organismo de produzir uma proteína necessária para a visão (Novartis Brasil, 2021), a segunda droga aprovada nos pais foi o Zolgensma, uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno- associado contendo uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), de uso pediátrico é indicado para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) em crianças menores de 02 anos, com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) (Novartis Gene Therapies, 2024).

Os dados coletados mostram um crescimento contínuo no número de estudos clínicos autorizados pela Anvisa entre 2019 e 2023. Esse aumento acompanha a tendência de mais PTAs sendo autorizadas no Brasil, com um foco significativo em terapias gênicas utilizando células CAR-T. A maioria dos estudos está nas fases 1 e Fase 1/2, visto que muitos produtos são abandonados na fase de segurança, ou na fase preliminar de eficácia por não apresentarem os resultados esperados, nunca chegando a fase III, este resultado é reflexo da efetividade na avaliação da segurança e eficácia dessas terapias inovadoras (RENETA, 2020)

Tabela 1 - Classificação dos estudos autorizados por ano.



Os resultados indicam que o Brasil tem avançado significativamente na pesquisa e desenvolvimento de terapias gênicas, especialmente com a tecnologia CAR-T. Esses avanços são impulsionados por colaborações e consórcios entre instituições de pesquisa nacionais e internacionais, e órgãos reguladores como a Anvisa, que tem desempenhado um papel crucial na regulamentação e suporte dessas terapias

Tabela 2 - Classificação dos estudos por fase clínica

Fase Clínica	Número de Estudos	
Fase 1	2	
Fase 1/2	3	
Fase 2	1	

Tabela 3 - Indicações terapêuticas dos estudos com células CAR-T

Indicação Terapêutica	Número de Estudos
Linfoma Difuso de Grandes Células B	2
Leucemia Linfoide Aguda B	2
Linfoma Não Hodgkin B	2

A introdução de terapias CAR-T no Brasil é um marco importante, alinhando-se com tendências globais da chamada medicina de precisão, que está presente não só em oncologia, e imunoterapia contra o câncer, mas em outros tratamentos, é importante ressaltar que com essas novas terapias o foco do tratamento se desloca do tratamento do local da doença para o tratamento das características biológicas específicas do paciente.

Em oncologia os PTAs atuam sobre as células cancerígenas e sua interação com a capacidade imunológica intrínseca ou “ponto de ajuste imunológico do câncer” do paciente para combater o câncer, do ponto de vista clínico essa é uma grande vantagem para o paciente, uma vez que o sistema imunológico tem a capacidade de lembrar e de detectar e destruir variantes tumorais à medida que surgem, a imunoterapia possui vantagens sobre terapias como a quimioterapia e radioterapia que atacam não só as células tumorais, mas qualquer célula de reprodução rápida, o que causa efeitos colaterais conhecidos **(Dagar. Et al. 2023)**.

Dentre os desafios que temos pela frente consistem em descobrir por que é que os tratamentos de imunoterapia funcionam tão bem em alguns tipos de doenças oncológicas, e em alguns pacientes, enquanto não funcionam noutros, e como alguns tumores adquirem resistência a terapia. Especificamente, para ser eficaz, a imunoterapia contra o câncer precisa de encontrar formas de manipular o sistema imunitário nos pacientes, provavelmente na maioria dos que apresentam pouca ou nenhuma resposta imunitária aos seus tumores, mesmo ao ponto em que o microambiente tumoral é um “deserto imunitário” **(Dagar. Et al. 2023)**, além destes desafios ainda possuímos questões relacionadas a efeitos colaterais como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, efeitos que apesar de graves podem ser clinicamente manejados **(Sesques, 2020)**

Estudos internacionais têm demonstrado a eficácia das terapias CAR-T em pacientes com cânceres hematológicos refratários, oferecendo uma nova esperança onde os tratamentos convencionais falharam. No Brasil, a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, em parceria com o Instituto Butantan, lidera pesquisas que corroboram esses achados, destacando-se como centros de excelência em terapias avançadas.

As terapias CAR-T oferecem vantagens significativas, como a capacidade de reprogramar o sistema imunológico do paciente para combater o câncer de forma mais eficaz, estudos internacionais relacionados os PTAs já autorizados no país, e que utilizam a CAR-T para tratamentos oncológicos tem apresentado efeitos significativos, principalmente para o tratamento onco-hematológico.

Um exemplo é terapia comercial com células T CAR autólogas anti-CD19 (axicabtagene ciloleucel [axi-cel] e tisagenlecleucel [tisa-cel]) que foi utilizada em um centro europeu para pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) recidivante/refratário (R/R). Foram coletados dados retrospectivos de pacientes submetidos à aférese para células T CAR comerciais e realizada uma análise multivariada para identificar fatores associados à sobrevida livre de progressão (PFS) e à sobrevida global (OS). Dos 70 pacientes submetidos à aférese, 61 foram infundidos com células T CAR. As taxas de resposta geral (ORRs) foram de 63% em 1 mês e 45% em 3 meses, enquanto as taxas de resposta completa (CR) foram de 48% em 1 mês e 39% em 3 meses. A mediana da PFS foi de 3,0 meses

(IC 95%, 2,8-8,8 meses) e a mediana da OS foi de 11,8 meses (IC 95%, 6,0-12,6 meses). Fatores associados à PFS deficiente incluíram o número de linhas anteriores de tratamento (≥ 4) e proteína C reativa (PCR) >30 mg/L no momento da linfodepleção, enquanto um fator associado a uma OS mais curta foi PCR >30 mg/L. A síndrome de liberação de citocinas (CRS) de qualquer grau ocorreu em 85% dos pacientes, com 8% apresentando CRS de grau 3 ou superior. A síndrome de neurotoxicidade associada a células imunes (ICANS) de qualquer grau foi observada em 28% dos pacientes, com 10% apresentando ICANS de grau 3 ou superior (Sesques et al, 2020).

No entanto, apesar dos prognósticos positivos, os desafios permanecem, incluindo o alto custo do tratamento e a necessidade de infraestrutura especializada para a administração segura dessas terapias. Além disso, a maioria dos estudos está em fases iniciais, o que requer mais pesquisas para confirmar a eficácia e segurança a longo prazo.

E para que alcancemos esses objetivos é preciso destacar a importância da regulamentação ágil e eficaz, e do suporte contínuo para o avanço dessas terapias. A expansão do registro de novos produtos e a continuidade dos estudos clínicos são essenciais para consolidar o Brasil como um líder na pesquisa e aplicação de terapias gênicas.

4 CONCLUSÃO

Concluindo os Produtos de Terapia Avançada (PTAs) têm se mostrado como uma alternativa para o tratamento de doenças complexas, que antes não possuíam tratamentos eficazes. A terapia CAR-T, em particular, tem se mostrado promissora no tratamento de alguns tipos de neoplasias, destaca-se dentre elas doenças onco-hematológicas, como o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), e leucemias como a leucemia linfoblástica aguda (LLA).

E esse prognóstico positivo é sentido no aumento no número de estudos clínicos autorizados pela Anvisa entre 2019 e 2023, que reflete um avanço significativo na pesquisa e desenvolvimento de terapias gênicas no Brasil. Esses estudos são essenciais para a aprovação de novos PTAs, garantindo a segurança e eficácia dos tratamentos. A colaboração entre instituições de pesquisa, agências reguladoras e a indústria farmacêutica é crucial para acelerar o desenvolvimento e a disponibilização dessas terapias inovadoras.

Porém apesar dos avanços significativos, a pesquisa e desenvolvimento de Produtos de Terapia Avançada (PTAs) enfrentam diversos desafios tanto operacionais, que envolvem regulamentações, barreiras éticas, formação de pesquisadores e adequação, e/ou construção de centros de pesquisa com níveis de segurança adequados, bem como de investimentos, já que estudos nessa envolvem disponibilização de muitos recursos, bem como perpassa questões científicas como é necessário entender por que a imunoterapia funciona bem em alguns pacientes e não em outros, e como alguns tumores adquirem resistência à terapia. Além disso, questões relacionadas a efeitos colaterais, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, precisam ser manejadas clinicamente. Muitos produtos são abandonados nas fases iniciais de segurança e eficácia, destacando a importância de avaliações rigorosas. Superar essas barreiras será essencial para ampliar o acesso a essas terapias revolucionárias e garantir que os benefícios superem os riscos.

Mas para além destas questões o Brasil hoje já alcançou grandes resultados em PTAs principalmente na áreas de terapias gênicas, e CAR-T através de centros de estudo tanto públicos, como privados, a exemplo o Hemocentro de Ribeirão Preto, as pesquisas atuais representa um marco na medicina de precisão, focando nas características biológicas específicas do paciente, nossos centros de pesquisa tem alcançado resultados compatíveis aos já alcançados internacionalmente demonstrando a eficácia dessas terapias, oferecendo novas perspectivas e esperança para pacientes refratários às terapias convencionais. Continuar investindo em pesquisas será crucial para superar os desafios e ampliar o acesso a essas terapias inovadoras.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Painel de Monitoramento de Estudos Clínicos Registrados no Brasil. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNWQzMjZiMGQzMjc1NC00MDkzLWFhMjMtMmZlMWEyOTc5OTdmIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>. Acesso em: 19 ago. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Painel de **Monitoramento de Produtos.** Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZGRiYTU4ZTItdmY0Ny00M2E2LTlkYWWEtNWE2NjU2MDRjOGNkIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>. Acesso em: 19 ago. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Orientação: pesquisa com produtos de terapias avançadas. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/orientacao-pesquisa-com-produtos-de-terapias-avancadas>. Acesso em: 19 ago. 2024.

AHMAD, Irfan et al. **Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments.** Journal of Translational Medicine, London, v. 21, n. 1, p. 1-26, 2023. DOI: 10.1186/s12967-023-04292-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3> . Acesso em: 19 jul. 2024.

CENTRO DE TERAPIA CELULAR DA USP (CTC-USP). **O que são células CAR-T?** São Paulo: CTC-USP, [data de publicação não informada]. Disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-que-sao-celulas-car-t/> . Acesso em: 19 jul. 2024.

DAGAR, G.; GUPTA, A.; MASOODI, T. et al. **Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments.** Journal of Translational Medicine, v. 21, n. 449, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3> . Acesso em: 19 ago. 2024.

GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. **Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas.** Einstein (São Paulo), v. 15, n. 3, p. 369-375, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024> . Acesso em: 19 ago. 2024.

HAANEN, J. et al. LBA1 BNT211: A phase I/II trial to evaluate safety and efficacy of CLDN6 CAR-T cells and CARVac-mediated in vivo expansion in patients with CLDN6+ advanced solid tumors. Annals of Oncology, v. 32, p. S1392, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.10.216> . Acesso em: 19 ago. 2024.

LUXTURNA VORETIGENO NEPARVOVEQUE: - Solução concentrada para injeção subretiniana - frasco de dose única de 2 mL com volume extraível de 0,5 mL. Responsável técnico Novartis Brasil. São Paulo – SP : Novartis, 2024. 1 bula de remédio. 16 p. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/luxturna/> . Acesso em: 15 ago. 2024.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. Bethesda, MD: National Cancer Institute, [data de publicação não informada]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> . Acesso em: 19 jul. 2024.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. NHL CAR T Cells: Belinda's Transformative ZUMA-7 Experience. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/nhl-car-t-cells-belinda-transform-zuma7>. Acesso em: 19 jul. 2024.

SESQUES, P. et al. **Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center.** American Journal of Hematology, v. 95, n. 11, p. 1324-1333, nov. 2020. DOI: 10.1002/ajh.25951. PMID: 32744738. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744738/>. Acesso em: 19 ago. 2024.

SILVA JUNIOR, J. B.; RODRIGUES E SILVA, A. A.; MELO, F. C. C.; KUMOTO, M. C.; PARCA, R. M. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Special Article: Advanced therapy medicinal products in Brazil: regulatory panorama.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, supl. 2, p. S68-S77, nov. 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2021.09.010. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794800/>. Acesso em: 19 ago. 2024.

ZOLGENSMA ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE: Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa. Responsável técnico Novartis Brasil. São Paulo – SP : Novartis Gene Therapies, Carolina do Norte, Estados Unidos da América., 2021. 1 bula de remédio. 20 p. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ZOLGENSMA-Suspensao-para-injecao-intravenosa-Medico.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2024.