

# DESAFIOS DE CAR-T NO BRASIL



Natalia Zing, MD MSc

CRM: 151.758/SP

Médica onco-hematologista BP



Thais Fischer, MD MSc

CRM: 152.164/SP

Médica onco-hematologista ACCCC

# Disclosures



## Natalia Zing

<b>Sponsorship or research funding</b>	Astra-Zeneca, Janssen
<b>Honoraria for advisory boards/meeting attendance support/consultancy/speaker fees</b>	Abbvie, Astra-Zeneca, Janssen, MSD, Knight, Roche, Gilead/Kite
<b>Shareholder</b>	-



## Thais Fischer

<b>Sponsorship or research funding</b>	Astra-Zeneca, Janssen
<b>Honoraria for advisory boards/meeting attendance support/consultancy/speaker fees</b>	Astra-Zeneca, Janssen, MSD, Roche, Zodiac, Takeda, Gilead/Kite
<b>Shareholder</b>	—



---

# Caso Clínico 1

# Caso 1



Masculino, 55 anos, médico, natural do Brasil, sem comorbidades

Março 2023

Diagnóstico: LDGCB primário de mediastino  
EC: IV (MO+); IPI :?

R-Da- Epoch x 6

Refratário

Pembrolizumab x 4



Março 2024

Avaliação de CarT

Esse paciente é elegível a CarT?  
a) Sim  
b) Não

# Caso 1



Masculino, 55 anos, médico, sem comorbidades

Março 2023

Diagnóstico: LDGCB primário de mediastino  
EC: IV (MO+); IPI :?

R-Da- Epoch x 6

Refratário

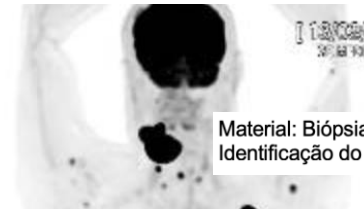
Pembrolizumab x 4

 **A.C. Camargo**  
Cancer Center

Março 2024

Revisão da biopsia  
Re-biopsia  
Reestadiamento

Elegível a CarT



Material: Biópsia de linfonodomegalia/massa cervical à direita  
Identificação do bloco: BC24-003982 (1-B).

**Anticorpo (Clone-Fabricante): Resultado**

CD20 (L26 -Ventana): negativo nas células neoplásicas.  
Pax5 (SP34-Ventana): positivo nas células neoplásicas.  
CD3 (2GV6 - Ventana): negativo nas células neoplásicas (reativo em linfócitos T).  
CD5 (SP19 - ventana): negativo nas células neoplásicas (reativo em linfócitos T).  
CD10 (SP67 - Ventana): negativo nas células neoplásicas.  
Bcl-6 (GL191E/A8 - Cell Marque): positivo nas células neoplásicas.  
CD21 (2G9 - Cell Marque): negativo.  
CD23 (SP23 - ventana): positivo nas células neoplásicas.  
Bcl-2 (124 - Ventana): positivo nas células neoplásicas.  
Ciclina D1 (SP4-R- Ventana): negativo.  
CD30 (Ber-H2-Ventana): positivo nas células neoplásicas.  
CD15 (MMA-Ventana): negativo nas células neoplásicas.  
EBV (CS1-4-Ventana): negativo.  
Ki-67 (30-9- Ventana): positivo em 85% das células neoplásicas.

**CONCLUSÃO:** O perfil imuno-histoquímico, associado aos achados morfológicos, corrobora o diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B - vide notas.

**Notas:**

- 1-As positivities para CD23 e CD30 favorecem, nesse contexto anátomo-clínico (vide histórico oncológico do paciente), a possibilidade de infiltração linfonodal por linfoma de grandes células B primário do mediastino (tímico).
- 2-Pesquisa de Epstein-Barr vírus resultou negativa por imuno-histoquímica.

# Caso 1



Masculino, 55 anos, médico, sem comorbidades

Março 2023

Diagnóstico: LDGCB primário de mediastino  
EC: IV (MO+); IPI :?

R-Da- Epoch x 6

Refratário

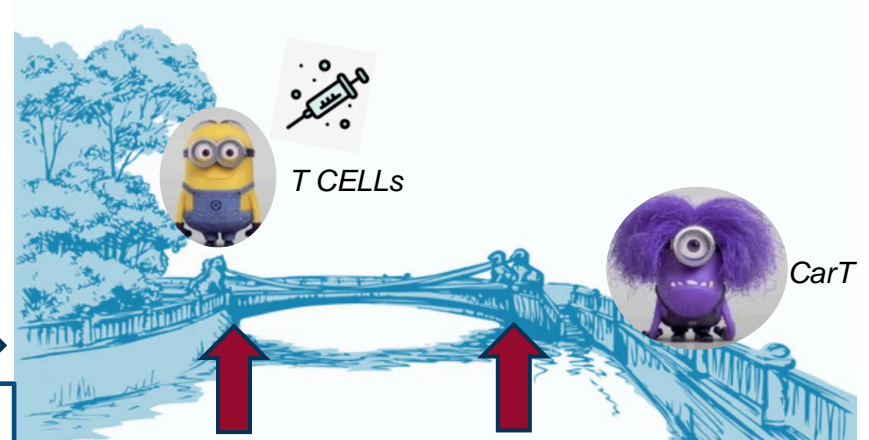
Pembrolizumab x 4 (RP)



Março 2024

Revisão da biopsia  
Re-biopsia  
Reestadiamento

Holding



Bridging

Elegível a CarT

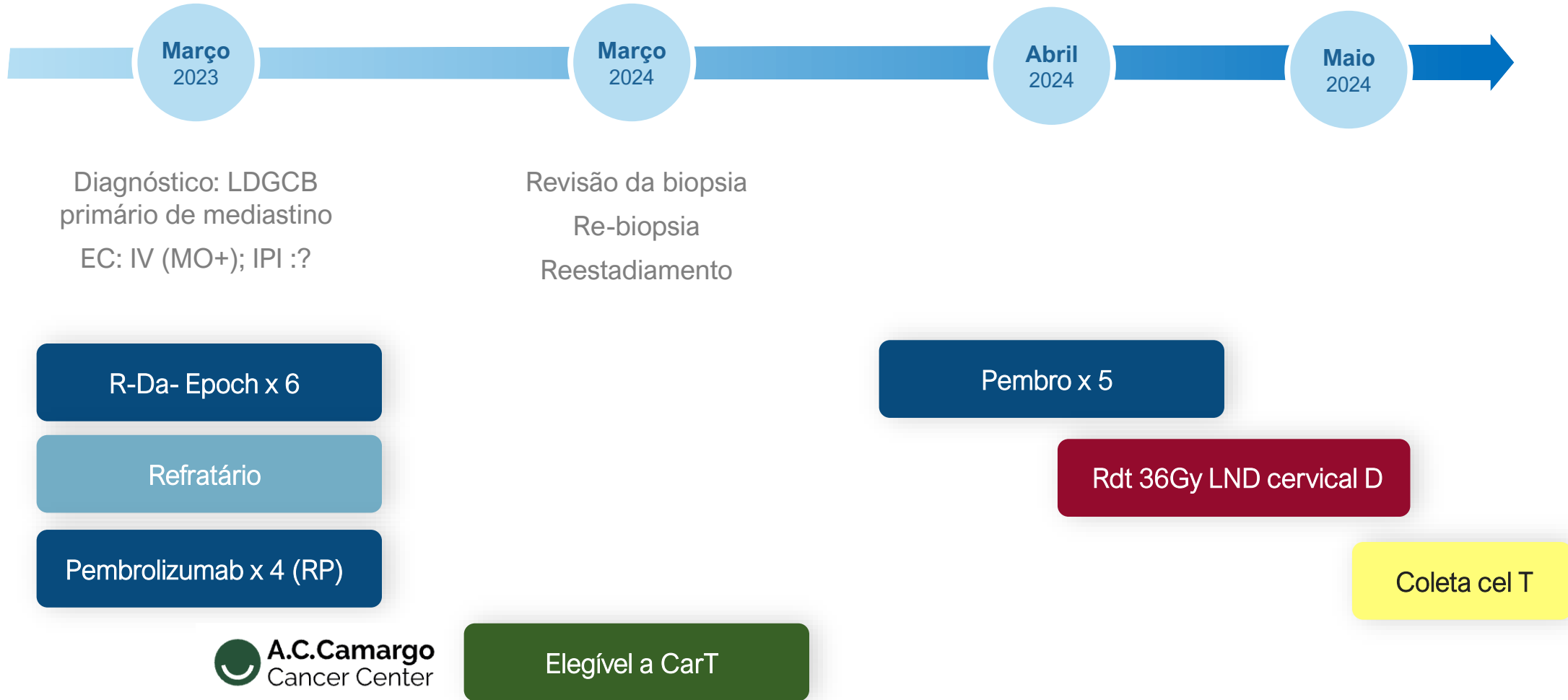
Qual a melhor opção para Holding Therapy?

- a) R-Gemox
- b) Rdt
- c) Pembro
- d) Pembro + Rdt

# Caso 1



Masculino, 55 anos, médico, sem comorbidades



# Caso 1



Abril  
2024

Maio  
2024

Jun  
2024

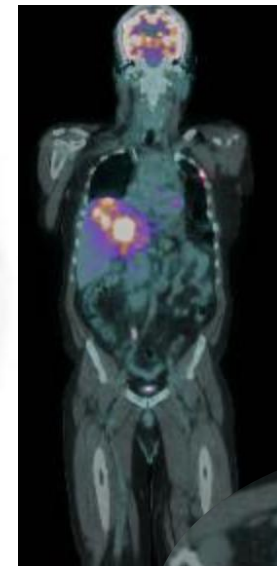
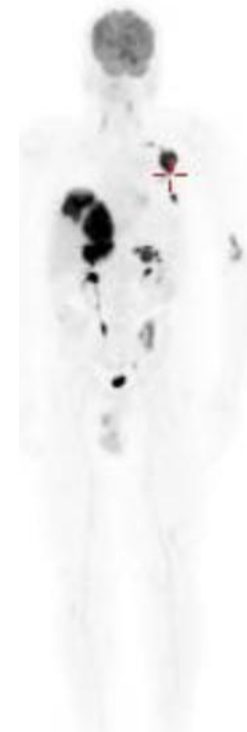
Pembro x5

Rdt 36Gy LND cervical D

Coleta cel T

PD

FluCy + Dexa (Cohort 6)



# Caso 1



Abril  
2024

Maio  
2024

Jun  
2024

Pembro x5

Rdt 36Gy LND cervical D

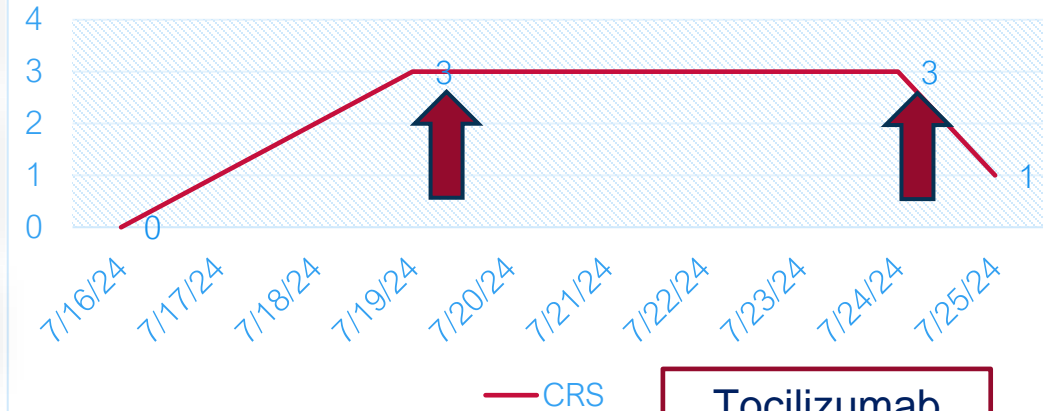
Coleta cel T

PD

FluCy + Dexa (Cohort 6)

Dexa cumulativa 470mg

## CRS



# Caso 1



Abril  
2024

Maio  
2024

Jun  
2024

Agosto  
2024

Janeiro  
2025

Pembro x5

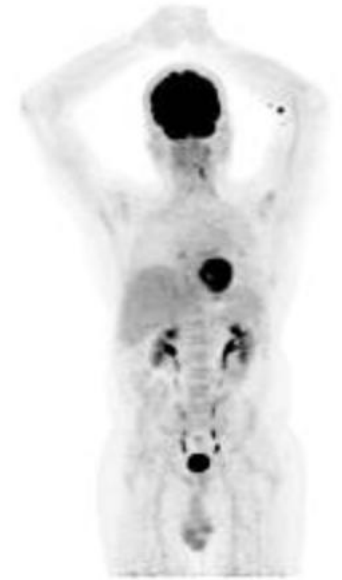
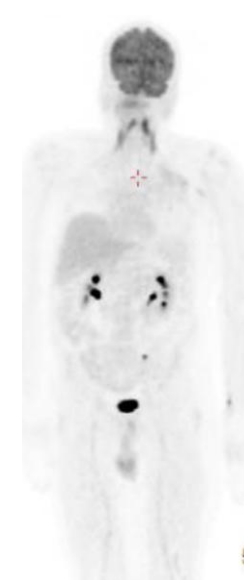
Rdt 36Gy LND cervical D

Coleta cel T

PD

FluCy + Dexa (Cohort 6)

Dexa cumulativa 470mg





---

# Caso Clínico 2

# Caso 2

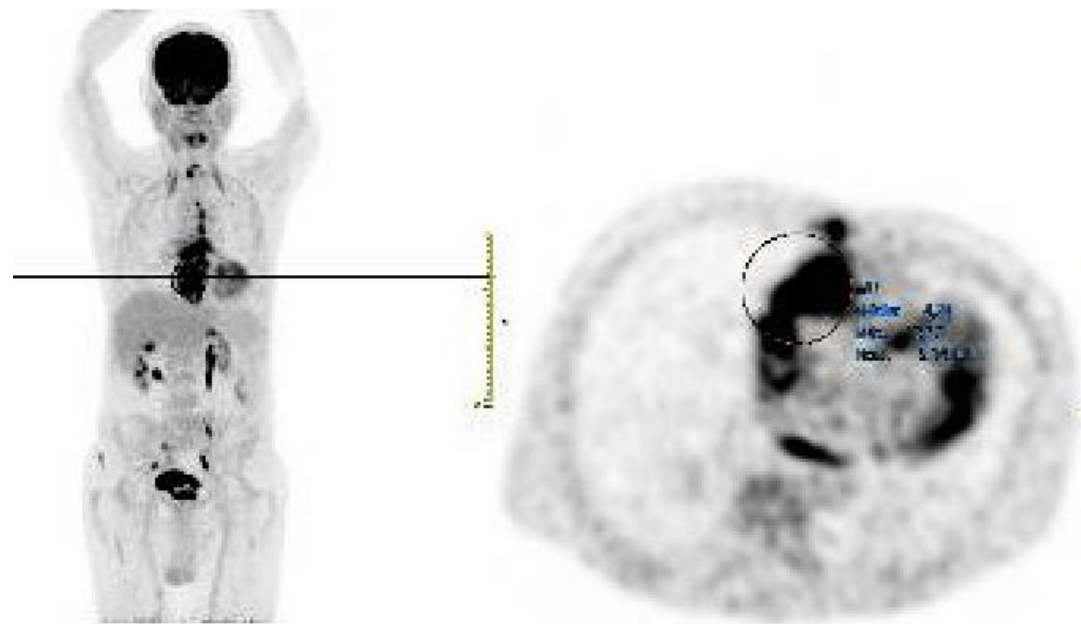
Junho  
2023



Masculino, 81  
anos, médico,  
FA – MP  
Ex tabagista

Diagnóstico:  
LDGCB pós CG

3 RCHOP



# Caso 2

Junho  
2023



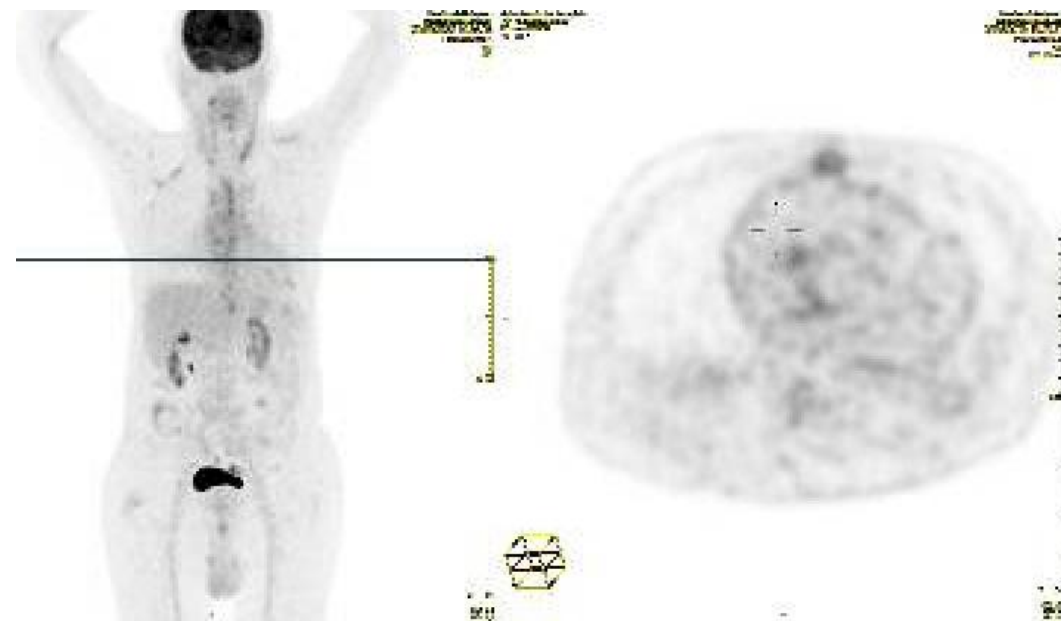
Masculino, 81  
anos, médico,  
FA – MP  
Ex tabagista

Diagnóstico:  
LDGCB pós CG

3 RCHOP

PETi: RC

1 RCHOP + 2 Rituxi



# Caso 2

Junho  
2023

Janeiro  
2024



Masculino, 81  
anos, médico,  
FA – MP  
Ex tabagista

Diagnóstico:  
LDGCB pós CG

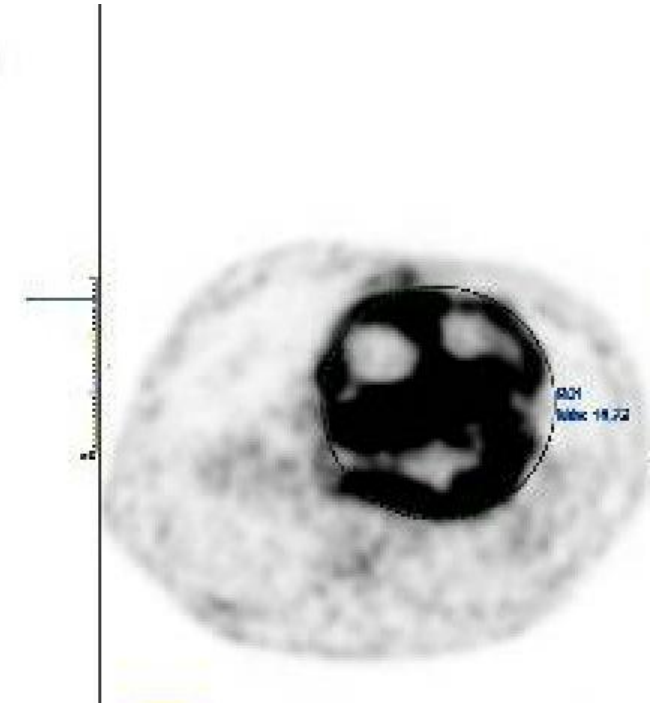
3 RCHOP

PETi: RC

1 RCHOP + 2 Rituxi

PROGRESSÃO

Estudo Clínico



# Caso 2



Masculino, 81 anos, médico, FA – MP  
Ex tabagista

Junho 2023

Janeiro 2024

Diagnóstico:  
LDGCB pós CG

3 RCHOP

PETi: RC

1 RCHOP + 2 Rituxi

PROGRESSÃO

Estudo Clínico

8 RGEMOX

Qual papel da QIT na 2ª linha sem transplante ??

# Caso 2



Masculino, 81 anos, médico, FA – MP  
Ex tabagista

Junho 2023

Diagnóstico:  
LDGCB pós CG

3 RCHOP

PETi: RC

1 RCHOP + 2 Rituxi

PROGRESSÃO

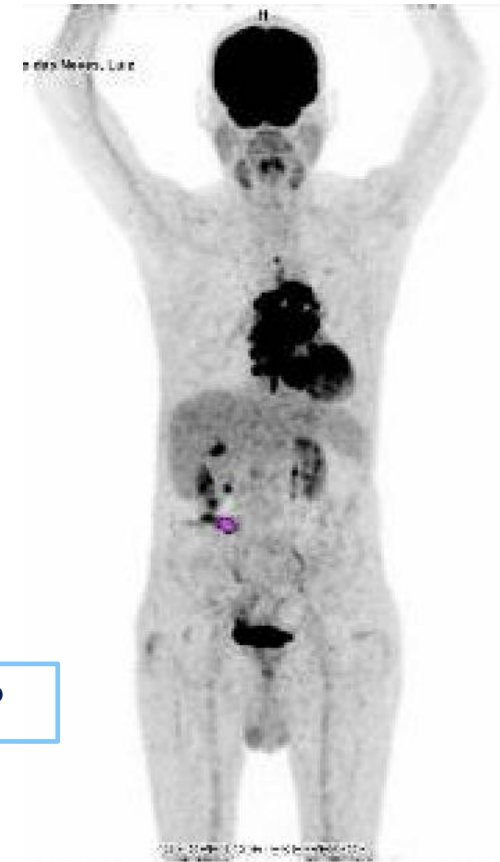
Janeiro 2024

Estudo Clínico

8 RGEMOX

Setembro 2024

Elegibilidade de TMO vs CAR-T??



# Caso 2



Masculino, 81 anos, médico, FA – MP  
Ex tabagista

Junho 2023

Diagnóstico:  
LDGCB pós CG

3 RCHOP

PETi: RC

1 RCHOP + 2 Rituxi

PROGRESSÃO

Janeiro 2024

Estudo Clínico

8 RGEMOX

Qual melhor terapia Holding/ Bridging??

Setembro 2024

6 PolaR





Hemato  
Talks 

Onco Hematologia em dose dupla  
by Natalia Zing e Thais Fischer

[@dra.nataliazing](https://www.instagram.com/dra.nataliazing) | [nataliazing@hotmail.com](mailto:nataliazing@hotmail.com)

[@thaisfischer](https://www.instagram.com/thaisfischer) | [thaisfischer@hotmail.com](mailto:thaisfischer@hotmail.com)

[@hematotalks\\_oficial](https://www.instagram.com/hematotalks_oficial)

**YESCARTA® (axicabtageno ciloleucel). USO INTRAVENOSO. USO ADULTO. USO AUTÓLOGO SOMENTE.** Indicações: Yescarta® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células B refratários à quimioimunoterapia de primeira linha ou com recidiva dentro de 12 meses da primeira linha de quimioimunoterapia; pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau e LDGCB surgindo de linfoma folicular; e pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Yescarta®. **Cuidados e advertências:** Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) e toxicidade neurológica (bem como a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes – ICANS), incluindo reações fatais ou de ameaça à vida, podem ocorrer em pacientes que receberam Yescarta®. Aconselhe os pacientes a procurarem cuidado médico imediato se ocorrerem sinais ou sintomas de SLC ou de toxicidade neurológica/ICANS a qualquer momento. Uso profilático e tratamento das reações adversas com tocilizumabe ou tocilizumabe e corticosteroides deve ser instituído. Monitore os pacientes no mínimo uma vez ao dia durante 10 dias no estabelecimento de saúde certificado para infusão de Yescarta® depois de realizada a infusão e por 4 semanas depois da infusão estando atento a sinais e sintomas de SLC e toxicidade neurológica. Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), infecções graves (incluindo a possibilidade de reativar o vírus da Hepatite B), citopenias prolongadas, hipogamaglobulinemia e malignidades secundárias originárias de células T, podem ocorrer em pacientes tratados com Yescarta®. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Lactação:** Não há informações sobre a presença de Yescarta® no leite humano, o efeito sobre o lactente e os efeitos sobre a produção de leite. Os benefícios de desenvolvimento e para a saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe e quaisquer potenciais efeitos adversos de Yescarta® sobre o lactente ou da condição materna subjacente. **Fertilidade:** Deve-se verificar o estado de gravidez das mulheres com potencial reprodutivo. Mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Yescarta®. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Diante da possibilidade de eventos neurológicos, inclusive alteração no estado mental ou convulsões, pacientes recebendo Yescarta® correm risco de ter alteração ou redução da consciência ou coordenação nas 8 semanas após a infusão de Yescarta®. Aconselhe os pacientes a refrear de dirigir e realizar ocupações ou atividades perigosas, como operar maquinário pesado ou potencialmente perigoso, durante o período inicial. **Interações Medicamentosas:** Não foram realizados estudos de interação com Yescarta®. Este medicamento contém 300 mg de sódio/infusão, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio. **Reações adversas:** **Linfoma de Grandes Células B Recidivado ou Refratário:** As reações adversas mais comuns (incidência  $\geq 20\%$ ) observadas em estudos clínicos incluíram SLC, febre, hipotensão, encefalopatia, taquicardia, fadiga, cefaleia, redução do apetite, calafrios, diarreia, neutropenia febril, infecções com patógeno não especificado, náusea, hipóxia, tremor, tosse, vômito, tontura, constipação e arritmias cardíacas. Reações adversas graves ocorreram em 50 a 52% dos pacientes. As reações adversas graves mais comuns ( $> 2-5\%$ ) observadas em estudos clínicos incluíram encefalopatia, febre, infecção pulmonar, neutropenia febril, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, infecção do trato urinário, insuficiência renal, afasia, parada cardíaca, infecção por Clostridium difficile, delírio, hipotensão e hipóxia. As reações mais comuns ( $\geq 10\%$ ) Grau 3 ou maior observadas em estudos clínicos incluíram neutropenia febril, febre, SLC, encefalopatia, infecções por patógeno não especificado, hipotensão, hipóxia e infecções pulmonares. **Linfoma Folicular Recidivado ou Refratário:** As reações adversas mais comuns (incidência  $\geq 20\%$ ) observadas em estudos clínicos incluíram febre, SLC, hipotensão, encefalopatia, fadiga, cefaleia, infecções por patógeno não especificado, taquicardia, neutropenia febril, dor musculoesquelética, náusea, tremores, calafrios, diarreia, constipação, apetite diminuído, tosse, vômito, hipóxia, arritmia e tontura. Reações adversas graves ocorreram em 48% dos pacientes. Reações adversas graves em  $> 2\%$  dos pacientes observadas em estudos clínicos incluíram neutropenia febril, encefalopatia, febre, SLC, infecções com patógeno não especificado, pneumonia, hipóxia e hipotensão. As reações mais comuns ( $\geq 10\%$ ) Grau 3 ou maior observadas em estudos clínicos incluíram neutropenia febril, encefalopatia e infecções com patógeno não especificado. As reações adversas fatais ocorreram em 1% dos pacientes e incluíram SLC e infecção fúngica. **Experiência Pós-comercialização:** foram reportados edema medular, mielite, quadriplegia, disfagia, estado epiléptico, reação relacionada à infusão e hemorragia. **Posologia:** Cada bolsa de infusão única de Yescarta® contém uma suspensão de células T CAR-positivas em aproximadamente 68 mL. A dose alvo é de  $2 \times 10^6$  células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de  $2 \times 10^8$  células T CAR-positivas viáveis. Yescarta® só deve ser administrado em um estabelecimento de saúde certificado para a sua infusão. É necessário preparar o paciente para a infusão de Yescarta® por meio de um regime de linfodepleção. Antes da infusão, confirmar se a identidade do paciente equivale aos identificadores do paciente na bolsa de infusão de Yescarta®. **Cuidados de Armazenamento:** As bolsas Yescarta® devem ser armazenadas nitrogênio líquido na fase de vapor ( $\leq -150^\circ\text{C}$ ) e Yescarta® deve permanecer congelado até que o paciente esteja pronto para o tratamento para garantir que células autólogas vivas viáveis sejam administradas ao paciente. A estabilidade de Yescarta® após a conclusão do descongelamento é de até 3 horas a  $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ . No entanto, a infusão de Yescarta® deve começar dentro de 30 minutos após a conclusão total do descongelamento. O tempo de infusão de Yescarta® não deve exceder 30 minutos. O produto descongelado não deve ser recongelado. **Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.** **VENDA SOB PRESCRIÇÃO.** Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. CNPJ: 15.670.288/0001-89. MS – 1.0929.0013. SAC 0800 7710744. [sac@gilead.com](mailto:sac@gilead.com). Bula Yescarta® – Aprovada em 18/11/2024.

**CONTRAINDICAÇÕES:** HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES DE YESCARTA®. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM YESCARTA®. ESTE MEDICAMENTO CONTÉM 300 MG DE SÓDIO/INFUSÃO, O QUE DEVE SER CONSIDERADO QUANDO UTILIZADO POR PACIENTES HIPERTENSOS OU EM DIETA DE RESTRIÇÃO DE SÓDIO

---

# Muito Obrigado!

