

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA APROVADOS PELA ANVISA

NATALI PEREIRA FOGAÇA

PORTO ALEGRE, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Natali Pereira Fogaça

PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA APROVADOS PELA ANVISA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito à obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientadora Prof^a Dr^a Roselena Silvestri Schuh

Porto Alegre, 2024

AGRADECIMENTOS

O primeiro e maior agradecimento sempre será à minha mãe Eliana Pereira Fogaça que nunca mediu esforços para que eu pudesse realizar esse sonho, me dando suporte financeiro e emocional incansavelmente para que eu conseguisse alcançar meu objetivo.

Agradeço ao meu pai e a toda minha família por acreditar em mim, pelo suporte financeiro e pelas palavras de incentivo.

Agradeço aos meus amigos por estarem do meu lado e me ajudarem a trilhar este caminho.

Agradeço ao movimento estudantil e ao DAFF tudo que me ensinaram e por tudo que tive oportunidade de construir nestes espaços.

Agradeço à professora orientadora deste trabalho Roselena pela atenção e disponibilidade em me ajudar nesse processo.

Agradeço ao meu namorado por ter sido atencioso e presente, pelo grande suporte emocional no último ano de graduação.

Agradeço aos setores do HCPA nos quais estive realizando meu estágio final e respectivos preceptores pela empatia e flexibilidade comigo, além do incentivo durante o processo de escrita deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABELAS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	14
3 PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA APROVADOS NO BRASIL BASEADOS EM VETOR VIRAL ADENOASSOCIADO	15
3.1 Luxturna	17
3.2 Zolgensma	20
4 PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA APROVADOS NO BRASIL BASEADA EM IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T	24
4.1 Kymriah	26
4.2 Carvykti	34
4.3 Yescarta	37
5 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algumas das diversas maneiras pelas quais as tecnologias genéticas são utilizadas no tratamento de doenças	10
Figura 2 - Modificações genéticas utilizadas para fins terapêuticos	11
Figura 3 - Célula tronco e as células originadas a partir dela. Os glóbulos brancos são parte do sistema imunológico e ajudam a combater infecções e doenças.....	24
Figura 4 - Esquema representativo de como o receptor é acoplado a célula T e como irá interagir com o antígeno da célula tumoral	25
Figura 5 - Transferência de células CAR-T	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sorotipos dos AAV e seu tropismo16

Tabela 2 - Subtipos de atrofia muscular espinhal21

LISTA DE ABREVIATURAS

AAV - vírus adenoassociado

AME - atrofia muscular espinhal

APC - célula apresentadora de antígeno

CAR-T - células T com receptores quiméricos

CTL - linfócito T citotóxico

DNA - ácido desoxirribonucleico

IRD - distrofias retinianas hereditárias

LF - linfoma folicular

LLA - leucemia linfoblástica aguda

PTA - produtos de terapias avançadas

RNA - ácido ribonucleico

SMN - proteína humana de sobrevivência do neurônio motor

RESUMO

Com o advento da terapia gênica foi possível ter uma nova perspectiva sobre tratamentos de diversas doenças posto que o medicamento age em nível genético visando correção das anormalidades causadoras das enfermidades. O desenvolvimento de conhecimentos sobre genética, manipulação de medicamentos, engenharia celular e da ciência de uma maneira geral, tornou possível a consolidação de terapias gênicas em níveis seguros para que finalmente pudessem ser administradas em pacientes. A partir destas tecnologias foi possível ter uma nova perspectiva sobre tratamentos. No Brasil existem cinco produtos de terapia avançada aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sendo eles; Luxturna (voretigene neparvoveque); Zolgensma (onasemnogeno abeparvoveque); Kymriah (tisagenlecleucel); Carvykti (ciltacabtageno autoleucel) e Yescarta (axicabtageno ciloleucel). Luxturna e Zolgensma utilizam da tecnologia de vetor viral adenoassociado a fim de restabelecer proteínas funcionais. Luxturna é indicado para algumas distrofias genéticas de retina e Zolgensma para atrofia muscular espinhal. Kymriah, Carvykti e Yescarta são baseados em células T autólogas com receptores quiméricos (CAR-T) altamente específicas para alguns cânceres hematopoiéticos. É notável o sucesso das abordagens de terapias gênicas para tratamento de doenças e o vasto campo de pesquisa que está a se desenvolver. A potencialidade de terapias gênicas está intimamente associada a uma melhora na vida e tratamento de pacientes com doenças genéticas, principalmente aqueles refratários a tratamentos atuais ou que possuem alguma doença para a qual ainda não havia tratamento.

Palavras-chave: células CAR-T, vetor viral adenoassociado, doenças genéticas, produtos de terapias avançadas, terapia gênica.

ABSTRACT

With the advent of gene therapy, it was possible to have a new perspective on the treatments of various diseases since the medicine acts at a genetic level aiming to correct the abnormalities that cause the illnesses. The development of knowledge about genetics, drug manipulation, cell engineering and science in general has made it possible to consolidate gene therapies at safe levels so that they can finally be administered to patients. Using these technologies, it was possible to have a new perspective on treatments. In Brazil, there are five advanced therapy products approved by the National Health Surveillance Agency, such as: Luxturna (voretigene neparvoveque); Zolgensma (onasemnogen abeparvoveque); Kymriah (tisagenlecleucel); Carvykti (ciltacabtageno autoleucel) and Yescarta (axicabtageno ciloleucel). Luxturna and Zolgensma use adeno-associated virus vector technology to restore functional proteins. Luxturna is indicated for some genetic retinal dystrophies and Zolgensma for spinal muscular atrophy. Kymriah, Carvykti and Yescarta are based on autologous chimeric receptor T cells (CAR-T) that are highly specific for some hematopoietic cancers. The success of gene therapy approaches to treating diseases and the vast field of research that is developing is remarkable. The potential of gene therapies is closely associated with an improvement in the lives and treatment of patients with genetic diseases, especially those who are refractory to current treatments or who have a disease for which is currently not treatable.

Keywords: CAR-T cells, adeno-associated virus vector, genetic diseases, gene therapy, advanced therapy products.

1 INTRODUÇÃO

A experiência humana do ponto de vista genético é repleta de incertezas e imprevisibilidades, e de alguma maneira até fascinante, pois existem incontáveis possibilidades a partir do momento onde o ovócito é encontrado pelo espermatozóide. Duas células germinativas com material genético distinto podem originar um gameta e a partir disso um indivíduo.

O indivíduo pode receber material genético oriundo de diferentes compartimentos que diferem em tamanho, herdabilidade e diversidade; o genoma mitocondrial; o genoma humano tradicional contido no núcleo celular que abriga mutações que causam a maioria das doenças genéticas tradicionais; e há também o repertório de receptores imunes adaptativos e o metagenoma microbiano que são determinados somente após a concepção, que não só integram o componente genético como a sua complexidade genética supera a do resto do genoma nuclear (Roth; Marson, 2021).

De modo a observar a grande possibilidade de haver perturbações em qualquer um desses compartimentos, interagindo em muitos casos com fatores ambientais, é possível mensurar o quanto a abordagem genética pode ser imprescindível para tratar doenças ligadas a esta etiologia.

Qualquer doença é potencialmente tratável por meio da utilização de procedimentos que envolvem a aplicação do conhecimento genético ou de manipulações genéticas, tenha ela uma causa genética ou não. Técnicas genéticas podem fazer parte do regime de diagnóstico e tratamento de várias maneiras, como: genotipagem, identificação de novos alvos para o desenvolvimento de fármacos, desenvolvimento de vacinas, proteínas terapêuticas como as proteínas recombinantes, hormônios, fatores sanguíneos, enzimas e anticorpos construídos pela engenharia genética (Strachan; Read, 2013).

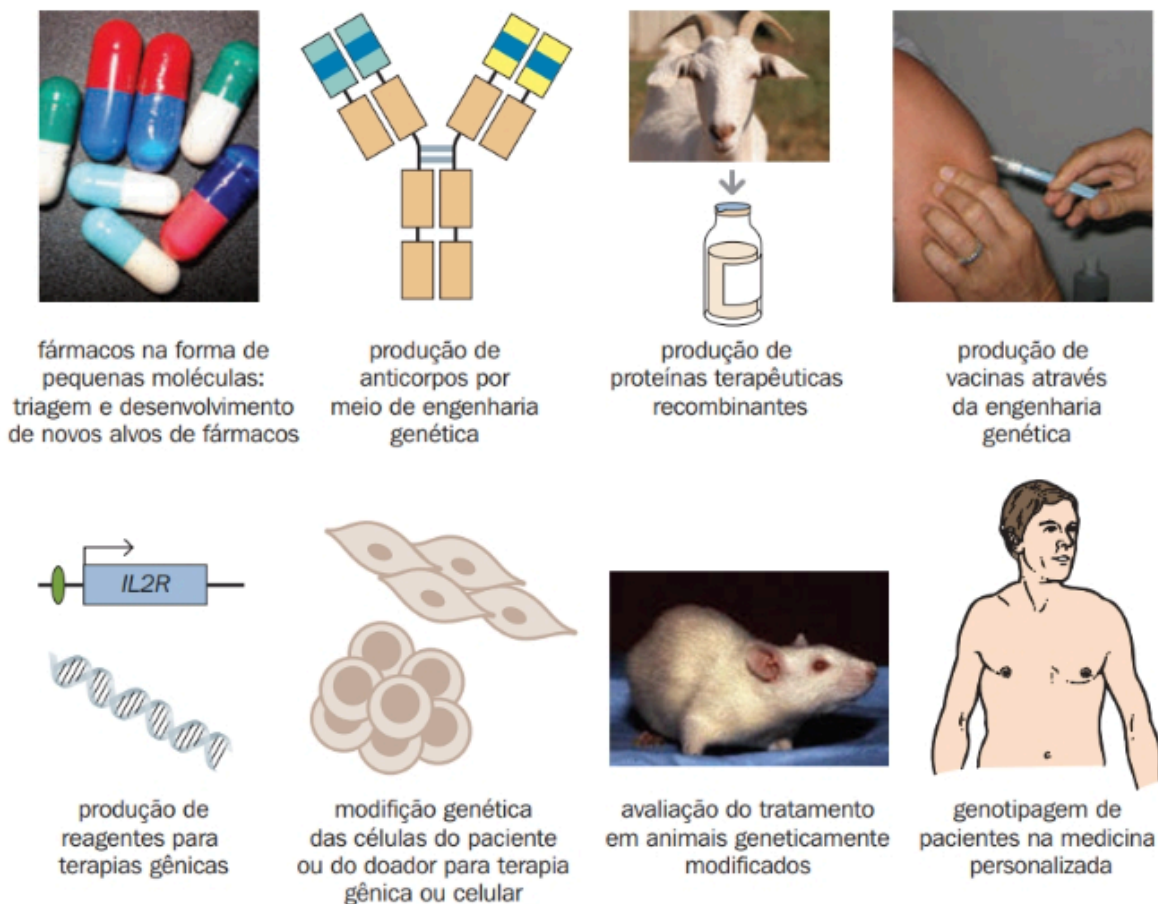


Figura 1 - Algumas das diversas maneiras pelas quais as tecnologias genéticas são utilizadas no tratamento de doenças. Adaptado de: Strachan; Read, 2013.

A terapia gênica envolve a modificação direta das células do paciente visando um objetivo terapêutico, o que pode ocorrer através de diferentes métodos que envolvem a modificação genética direta das células de um paciente. Alguns métodos envolvem a alteração da expressão de genes, seja modificando o genoma ou os produtos da expressão gênica. As células somáticas podem ser modificadas de várias maneiras diferentes: O aumento gênico é uma opção onde o objetivo é fornecer uma cópia gênica funcional que irá suplementar um gene defeituoso. Outra maneira de modificação é a inibição da expressão gênica contra um alvo, utilizado em doenças infecciosas onde funções essenciais do patógeno são o alvo, e para o silenciamento de oncogenes ativados durante o câncer, ou outra aplicação seria a atenuação de respostas indesejadas nas doenças autoimunes. E também outro método é a eliminação de células-alvo específicas, aplicável no tratamento do câncer. Esta técnica pode envolver a eliminação direta por meio do uso de genes

codificantes de toxinas de forma a provocar uma forte resposta imunológica para eliminar células cancerosas (Strachan; Read, 2013)

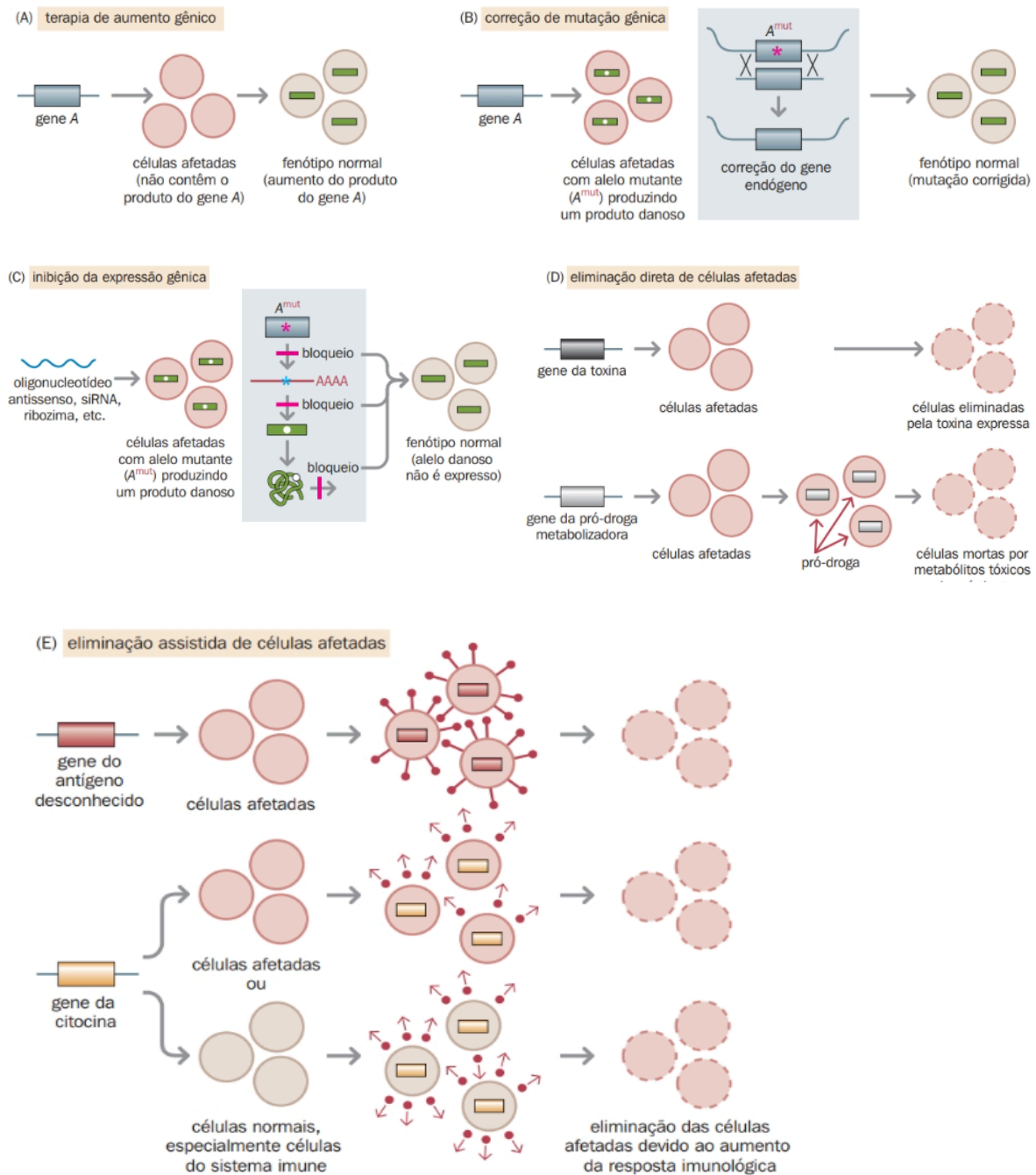


Figura 2 - Modificações genéticas utilizadas para fins terapêuticos. Adaptado de: Strachan; Read, 2013

As abordagens terapêuticas convencionais para doenças genéticas compreendem medicamentos que por mais especializados que sejam, apenas

conseguem corrigir a doença em curso e minimizar os sinais e sintomas. Com o advento da terapia gênica foi possível ter uma nova perspectiva sobre tratamentos porque o medicamento agirá em nível genético visando que as anormalidades causadoras das condições sejam corrigidas. A potencialidade destas terapias está na possível melhora nas condições de vida de pacientes que até então somente poderiam aderir a abordagens terapêuticas paliativas que não corrigem o problema em nível genético e que apenas tratam sinais e sintomas. Esses tratamentos, tais como, a imunoterapia, radioterapia e quimioterapia suprimem parcialmente o desenvolvimento ou matam as células já defeituosas com baixa especificidade (Expósito et al., 2023).

Entendendo tal avanço em saúde, este trabalho busca elucidar os produtos de terapia avançada com registro aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, bem como sua biotecnologia, mecanismo de ação e doenças para as quais estes medicamentos são indicados.

De acordo com a sessão Terapias Avançadas do site da ANVISA, existem 5 medicamentos baseados em Produtos de Terapias Avançadas (PTA) com registro aprovado, sendo eles: Luxturna, Zolgensma, Kymriah, Carvykti e Yescarta. O primeiro PTA aprovado no Brasil tem nome comercial Luxturna e componente ativo voretigeno neparvoveque, pertence a empresa Novartis Biociências. Ele é indicado para tratamento de pacientes com distrofias hereditárias de retina com mutação no gene RPE65 e busca corrigir a doença povoando a retina do paciente com genes normais. Os genes são fornecidos através de vetor viral adenoassociado.

Zolgensma é o nome comercial do segundo PTA aprovado no Brasil, como informa a ANVISA, tem princípio ativo denominado onasemnogeno abeparvoveque e também pertence à empresa Novartis Biociências. Este medicamento é indicado para alguns casos de atrofia muscular espinhal (AME) e também utiliza vetor viral adenoassociado, o qual visa fornecer uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sendo esta proteína imprescindível para o funcionamento do neurônio motor, estando presente em quantidades insuficientes ou inexistente em pacientes portadores de AME.

Os outros três produtos de terapia gênica aprovados no Brasil usam outra tecnologia terapêutica; a imunoterapia de células CAR-T, sendo esta abordagem adequada para neoplasias hematológicas. Na carta de aprovação disponibilizada pela ANVISA, é informado que o medicamento de nome comercial Kymriah e

componente ativo tisagenlecleucel pertence a Novartis Biociencias tal como os anteriores, é indicado para leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma difuso de células B e linfoma folicular. Este medicamento tem como estratégia terapêutica retirar células do próprio paciente e programá-las para identificar e eliminar as células neoplásicas através de proteínas de membranas altamente específicas (CAR-T).

O quarto PTA aprovado, de nome comercial Carvykti e componente ativo ciltacabtageno autoleucel pertence a empresa Janssen-Cilag Farmacêutica e é indicado para tratamento de mieloma múltiplo e também usa a tecnologia de células CAR-T, como informa a ANVISA. Células do paciente são retiradas e programadas para identificar e eliminar células doentes que expressem um antígeno característico na sua membrana.

O último medicamento com registro aprovado e publicado pela ANVISA como terapia avançada disponível tem nome comercial Yescarta e princípio ativo axicabtageno ciloleucel. Pertence a uma empresa brasileira chamada Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil e é indicado para linfoma de células B e linfoma folicular. Este medicamento elimina células neoplásicas através de CAR-T.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi realizar pesquisa bibliográfica sobre os produtos de terapias avançadas (PTA) aprovados no Brasil, bem como suas posologias, mecanismos de ação e doenças para as quais são indicados. O trabalho busca elucidar estes medicamentos que são relativamente novos no mercado, ampliar e difundir os conhecimentos sobre os PTA disponíveis.

3 PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA APROVADOS NO BRASIL BASEADOS EM VETOR VIRAL ADENOASSOCIADO

Os vírus adenoassociados (AAVs) são vírus de DNA fita simples não patogênicos em humanos, não há nenhuma relação entre vírus adenoassociados e adenovírus; eles recebem este nome apenas pois na natureza eles têm necessidade de coinfeção com um adenovírus (ou outro *vírus helper*) para auxiliar na sua replicação. Com o avanço da tecnologia e as possibilidades cada vez maiores na engenharia genética foi possível a manipulação dos vírus adenoassociados, onde o genoma contido dentro de seu capsídeo proteico é deletado e são inseridos genes de interesse humano a serem inseridos em células com anormalidades genéticas, através desse vetor. O genoma dos AAVs é relativamente pequeno, contém apenas dois genes: o gene rep que codifica proteínas responsáveis por controlar a replicação viral, a expressão gênica estrutural e a integração cromossomal; e o gene cap que codifica proteínas estruturais do capsídeo. Existem múltiplos sorotipos diferentes de AAV, os quais têm sido isolados e observou-se que alguns possuem tropismo bastante útil (tabela 1). Por exemplo, a variante AAV9 possui elevado tropismo pela medula espinal e astrócitos do cérebro, podendo ser útil em tratamentos para lesão da medula espinal (Strachan; Read, 2013).

Os vetores virais possuem vantagens e desvantagens, assim como qualquer abordagem terapêutica. Uma desvantagem crucial é a capacidade de clonagem limitada e imprópria para a maioria dos genes terapêuticos. No caso do AAV, é um vírus que precisa converter fita simples de DNA em fita dupla antes que a expressão do gene comece, sendo um vetor de expressão lento para algumas aplicações em vivo. Por outro lado, há boas vantagens: a baixa imunogenicidade, o amplo tropismo celular, o uso de vírus parental não patogênico para o hospedeiro e a capacidade de transdução em células que estejam ou não em divisão. A partir disso é possível que AAV sejam utilizados em uma ampla variedade de células, incluindo células musculares, células do sistema nervoso central e hepatócitos, sendo este o vetor de escolha em cerca de 100 ensaios clínicos com terapia gênica para doenças monogênicas (Oliveira et al., 2018).

Tabela 1 - Sorotipos dos AAV e seu tropismo.

Lista de sorotipos AAV amplamente usados		
Sorotipo	Tecido alvo primário	Descrição
AAV-1	Músculo	Melhor para o músculo cardíaco, músculo esquelético, tecido neuronal e glial.
AAV-2	Músculo, fígado, retina	Sorotipo mais usado. Melhor para neurônios, músculos, fígado e cérebro.
AAV-3	Megacariócitos	Melhor para megacariócitos, músculo, fígado, pulmão e retina.
AAV-4	Retina	Melhor para neurônios, músculos, cérebro e retina.
AAV-5	Pulmão	Melhor para pulmão, neurônios, articulação sinovial, retina e pâncreas.
AAV-6	Músculo, Pulmão	Melhor para pulmão, fígado e coração.
AAV-7	Músculo, Retina, Neurônios	Melhor para músculos, neurônios e fígado.
AAV-8	Fígado	Melhor para músculos, cérebro, fígado e retina.
AAV-9	Vários	Melhor para músculos, coração, fígado, pulmão e cérebro.
AAV-10	Pleura, CNS	Clonado de Cynomolgus, quase idêntico ao AAVrh10, exceto por 12 aminoácidos no VP1. Melhor para pulmão, músculo, coração, NCS e fígado.
AAV-DJ	Vários	Uma mistura de 8 sorotipos que ocorrem naturalmente. Transduz de forma eficiente uma ampla variedade de tipos de células in vitro.
AAV-DJ / 8	Vários	Uma variante do AAV-DJ com uma mutação no domínio de ligação à heparina (HBD), que permite a infecção do fígado e de outros tecidos in vivo.

Fonte: NÚCLEO DE APRIMORAMENTO CIENTÍFICO, 2019

A partir destas possibilidades, há terapias em desenvolvimento que buscam implantar vetores utilizando AAVs para tratar doenças genéticas, além de já existirem dois medicamentos que utilizam esta tecnologia aprovados para uso no Brasil. O medicamento Luxturna usa o sorotipo AAV-2, que tem afinidade com as células da retina, para inserir genes normais em pessoas com algumas distrofias genéticas de retina. O medicamento Zolgensma usa o sorotipo AAV-9 que tem afinidade com medula e músculos para tratar atrofia muscular espinhal.

3.1 Luxturna (voretigene neparvoveque)

O registro do primeiro produto de terapia gênica no Brasil ocorreu em agosto de 2020, publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o medicamento de nome comercial Luxturna e princípio ativo denominado voretigene neparvoveque foi desenvolvido e produzido pela empresa Suíça Novartis Biociências S.A. A indicação de uso do medicamento contido na bula disponibilizada pelo fabricante Novartis S.A. é para tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 12 meses com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do gene RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis. Trata-se de terapia genética baseada em vetor de vírus adenoassociado que fornece uma cópia normal do gene que codifica a proteína de 65 kDa do epitélio pigmentar da retina humana (RPE65) para células da retina, aumentando assim os níveis reduzidos ou ausentes de RPE65 biologicamente ativo. As mutações do gene RPE65 levam a níveis reduzidos ou ausentes da atividade da isomero-hidrolase RPE65, bloqueando o ciclo visual e, por fim, prejudicando a visão.

Distrofia hereditária da retina

As distrofias retinianas hereditárias (IRD) são um grupo heterogêneo de distúrbios associados à disfunção ou morte dos fotorreceptores (Hartong; Berson; Dryja, 2006). Distrofias hereditárias de retina (IRD – do inglês Inherited Retinal Dystrophies) são um grupo de doenças degenerativas da retina com heterogeneidade clínica e genética, estas doenças causam cegueira progressiva e

podem se manifestar desde o nascimento até o final da meia-idade, seus sintomas incluem perda de visão noturna, campo visual, cor e acuidade central (Henderson, 2020).

Sabe-se que mais de 270 genes manifestam diferentes tipos de distrofias retinianas hereditárias, e com o avanço progressivo do conhecimento em genética já existem mais de 60 genes descritos como causadores de Retinite Pigmentosa (RP), que se manifestam com diferentes fenótipos, são conhecidas diversas formas de RP pertencentes ao espectro IRD (Malvasi et al., 2023).

O olho humano detecta luz para funções visuais e não visuais por meio de fotorreceptores localizados na retina, a camada de tecido de 0,5 mm que reveste a parte posterior do olho. A retina consiste em três camadas distintas do corpo celular, separadas por camadas plexiformes sinápticas que contêm os processos neuronais e os contatos sinápticos das células. Existem seis tipos principais de células neuronais: os bastonetes e cones localizados na camada nuclear externa, as células bipolares, horizontais e amácrinas na camada nuclear interna e as células ganglionares na camada de células ganglionares (Kolb; Fernandez; Nelson , 1995).

Os bastonetes e cones são os fotorreceptores visuais e são neurônios altamente especializados com uma estrutura polarizada. Eles consistem em um segmento externo com discos de membrana achatados que abrigam as proteínas necessárias para a fototransdução, incluindo as moléculas de pigmento visual, e um segmento interno que contém a maquinaria celular necessária para a síntese de proteínas e produção de energia. Os bastonetes representam 95% dos fotorreceptores da retina humana e permitem a visão com pouca luz (Kolb; Fernandez; Nelson , 1995).

Esquema de tratamento atual para distrofias hereditárias da retinas

Embora ainda muito controverso, usa-se como tratamento para pacientes com retinite pigmentosa a suplementação vitamínica e nutricional de vitamina A e ácidos graxos ômega-3 marinhos. O papel da vitamina no tratamento fora de sua indicação bem estabelecida em pacientes com abetalipoproteinemia permanece controverso, não está claro se pequenos benefícios potenciais da suplementação superam os riscos potenciais. O ácido docosahexaenóico (DHA), um ácido graxo ômega-3 encontrado naturalmente em peixes, é um importante lipídio estrutural das

membranas do segmento externo dos fotorreceptores da retina e pode estar envolvido na regeneração da rodopsina (Garg, 2024).

Não existem mais tratamentos previstos e aprovados para distrofias hereditárias de retina além da terapia gênica.

Informações técnicas do medicamento

O fabricante informa que o medicamento apresenta-se em solução concentrada em frasco de dose única de 2 mL, com volume extraível de 0,5 mL. A concentração é de 5×10^{12} genomas virais (gv) por mL, requer uma diluição de 1:10 antes da administração. Após a diluição, cada dose contém $1,5 \times 10^{11}$ gv em um volume de 0,3 mL. O diluente é fornecido em volumes extraíveis de 1,7 mL em dois frascos de uso único de 2 mL. A via de administração é subretiniana, através de injeção.

Luxturna é composto por vetor de transferência gênica e cDNA do gene RPE65, o qual codifica a proteína 65kDa (hRPE65). O vetor utilizado é um capsídeo de vetor viral adeno associado sorotipo 2 (AAV2) envolvendo o DNA complementar de RPE65, isto é, a molécula de RNA mensageiro que já teve introns removidos e passou pelo splicing.

Os excipientes presentes na solução concentrada são: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico (para ajuste do pH), fosfato de sódio dibásico (para ajuste do pH), poloxaleno e água para injetáveis. No diluente são: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico (para ajuste do pH), fosfato de sódio dibásico (para ajuste do pH), poloxaleno, água para injetáveis. O grupo farmacêutico o qual voretigene neparvoveque pertence é outros oftalmológicos.

O efeito terapêutico é esperado pois irá fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína de 65 kDa (RPE65) do epitélio pigmentado retiniano humano para as células da retina com níveis reduzidos ou ausentes de RPE65 biologicamente ativo. O RPE65 é produzido nas células do epitélio pigmentado retiniano (EPR) e converte todo o trans-retinol em 11-cis-retinol, que subsequentemente forma o cromóforo, 11 cis-retinal, durante o ciclo visual (retinoide).

Posologia

De acordo com o fabricante, o tratamento deve ser iniciado e administrado por um cirurgião da retina experiente na realização de cirurgia macular. Os pacientes receberão uma dose única de $1,5 \times 10^{11}$ gv em cada olho. Cada dose será administrada no espaço subretiniano em um volume total de 0,3 mL. O procedimento de administração individual para cada olho é realizado em dias separados dentro de um curto intervalo, mas não menos que 6 dias de intervalo. A via de administração é apenas via subretiniana. O medicamento deve ser preparado dentro de 4 horas antes da administração, utilizando técnica estéril sob condições assépticas em uma cabine de segurança biológica de fluxo laminar de classe II (CSB).

3.2 Zolgensma (onasemnogeno abeparvoveque)

Este medicamento foi o segundo produto de terapia avançada aprovado para uso no Brasil, tendo o registro publicado no diário oficial da união apenas 11 depois do pioneiro Luxturna, também em agosto de 2020. Desenvolvido e comercializado pela mesma empresa Novartis Biociências S.A. Zolgensma é uma suspensão para infusão intravenosa de uma terapia gênica baseada em um vetor viral adenoassociado. De acordo com o fabricante, Zolgensma trata-se de um AAV9 recombinante autocomplementar contendo uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sob o controle de um promotor híbrido CMV enhancer / beta-actina de galinha. Sua indicação é para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, 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).

Atrofia Muscular Espinhal (AME)

A atrofia muscular espinhal (AME), no inglês Spinal Muscular Atrophy (SMA), é uma doença neuromuscular rara caracterizada pela degeneração dos neurônios motores alfa na medula espinhal, resultando em perda muscular progressiva,

fraqueza e paralisia, muitas vezes levando à morte precoce. A forma mais comum da doença deve-se a um defeito genético no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) localizado no cromossomo 5 (5q11.2-q13.3) que codifica SMN, uma proteína amplamente expressa em todas as células eucarióticas e necessária para sobrevivência dos neurônios motores (Willis, 2023).

Os fenótipos da AME variam quanto à gravidade, mas todos estão associados a algum grau de fraqueza muscular. As mutações resultam na degeneração de neurônios motores no sistema nervoso central (SNC) que podem afetar os movimentos dos braços, mãos, cabeça e pescoço, habilidades de engatinhar, andar, respirar e engolir (Strunk, 2019).

A doença pode se manifestar devido a uma duplicação invertida de uma região no cromossomo 5, onde existem dois genes SMN quase idênticos (SMN1 e SMN2). O gene SMN1 expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN) de comprimento total, enquanto o gene SMN2 homólogo expressa uma pequena quantidade de SMN de comprimento total. Devido a uma diferença de splicing, o SMN2 expressa principalmente uma isoforma encurtada, instável e rapidamente degradada da proteína SMN. Dependendo do número de cópias do gene SMN2 os sintomas podem variar, gerando subtipos da doença, os quais foram historicamente classificados como Tipos 0 a 4 (tabela 2). Vale ressaltar que as classificações estão mudando devido aos programas de triagem neonatal e ao uso pré-sintomático de terapias de restauração de SMN, os pacientes estão sendo cada vez mais diagnosticados por testes genéticos neonatais, permitindo o tratamento restaurador precoce em bebês pré-sintomáticos (Arnold; Kassar; Kissel, 2016).

Tabela 2 - Subtipos de atrofia muscular espinhal.

Tipo	Início	Sintomas	Conquistas
0	pré-natal	insuficiência respiratória ao nascer	curta sobrevivência
1	0 a 6 meses	graves déficits na função motora; dificuldade em respirar, tossir e engolir; fasciculações na língua	sem sentar

2	< 18 meses	graves déficits na função motora; atraso no desenvolvimento motor; fraqueza; dificuldades para tossir; contraturas articulares; escoliose	sentado, sem andar
3	> 18 meses	grau variável de fraqueza, contraturas articulares, escoliose, perda de deambulação	caminhada independente
4	30 anos	fraqueza variável; mais leve	caminhada independente

Fonte: Arnold; Kassar; Kissel, 2016

A atrofia muscular espinhal é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por uma deleção homozigótica dos éxons 7 e 8 no gene SMN1 em aproximadamente 96% dos pacientes, ou em alguns casos apenas do éxon 7. Em alguns casos pode haver heterozigidade composta, com uma mutação intrônica de SMN1 no outro alelo. A maioria (98%) dos casos de SMA clínica herda a deleção SMN1 de ambos os pais, com apenas cerca de 2% dos casos resultantes de alteração genética nova. Esta percentagem relativamente elevada de mutação nova é devida à relativa instabilidade desta região no cromossomo 5 (Willis, 2023).

Esquema de tratamento atual para Atrofia Muscular Espinhal (AME)

O único medicamento registrado no Brasil para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) é Nusinersena (Spinraza), como informa o Ministério da Saúde do Brasil. Este medicamento só chegou ao país em 2019 e está incorporado no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). A empresa fabricante é Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., a qual informa na bula que o medicamento é um oligonucleotídeo antisense ou anti-sentido (ASO) que permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do RNAm de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O oligonucleotídeo antisense nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o éxon 7 do RNAm de SMN2. A retenção do éxon 7 no RNAm de SMN2, permite a leitura e tradução

correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional SMN, relacionada com a sobrevivência do neurônio motor.

Informações técnicas do medicamento

Conforme informa o fabricante, zolgensma apresenta-se em células em suspensão, podendo ser frasco de 5,5 mL ou 8,3 mL, com $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL para infusão intravenosa. É classificado no grupo farmacêutico outras drogas para distúrbio do sistema músculo esquelético. Cada mL contém onasemnogeno abeparvoveque em uma concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL. Os excipientes são; trometamol, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxaleno, ácido clorídrico e água para injetáveis. Não contém conservantes pois é embalado como suspensão estéril.

Posologia

De acordo com a recomendação posológica da empresa fabricante, medicamento já vem em suspensão pronta para uso e deve ser infundido apenas por um profissional de saúde capacitado. A dose recomendada é $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg). O kit disponível consiste em 2 volumes de frasco (5,5 mL ou 8,3 mL), onde todos os frascos possuem concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL, a dose e o kit apropriados são determinados pelo peso corporal do paciente. Devido ao risco aumentado da resposta imune sistêmica grave, recomenda-se que os pacientes estejam clinicamente estáveis em seu estado de saúde geral antes da infusão pois é esperado resposta imunológica ao capsídeo do vetor viral adenoassociado do sorotipo 9 (AAV9) que ocorrerá após a administração, portanto os pacientes não devem ser infundidos novamente com Zolgensma. Este é destinado ao tratamento de dose única. A dose intravenosa recomendada é de $1,1 \times 10^{14}$ gv/Kg por paciente pediátrico.

4 PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA APROVADOS NO BRASIL BASEADOS EM IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T

Ambas as respostas imunes (inata e adaptativa) aos tumores podem ser detectadas e diversos mecanismos imunes podem matar células tumorais *in vitro*. Avanços técnicos na caracterização de respostas imunes antitumorais antígeno-específicas envolvendo pacientes com câncer tratados com fármacos que estimulam células T indicaram que os CTLs (linfócitos T citotóxicos) são os mais importantes colaboradores da defesa imune contra os tumores, sendo o killing de células tumorais por CTLs CD8+ o principal mecanismo de imunoproteção contra tumores. Os CTLs podem exercer uma função de imunovigilância reconhecendo e destruindo células potencialmente malignas que expressam peptídios derivados de antígenos tumorais quando em associação com moléculas do MHC, porém para iniciar as respostas das células T CD8+ antitumorais, os antígenos tumorais devem ser apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) para ativar células T naive (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

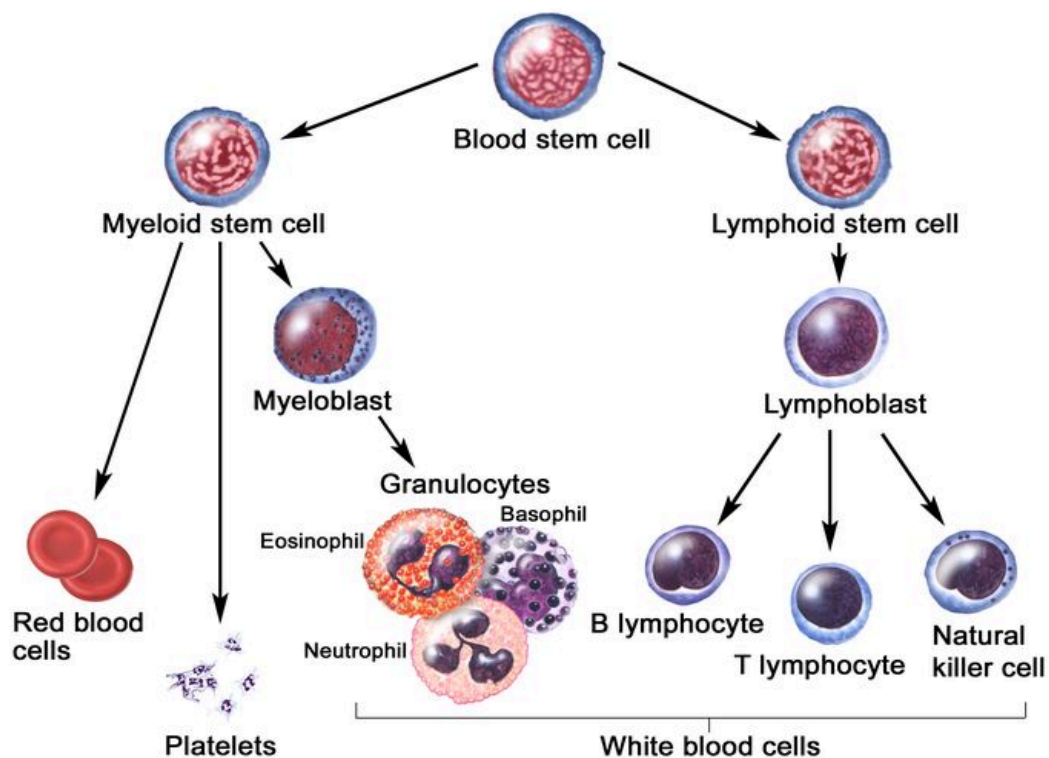


Figura 3 - Célula tronco e as células originadas a partir dela. Os glóbulos brancos são parte do sistema imunológico e ajudam a combater infecções e doenças. **Fonte: National Cancer Institute, 2024**

Terapia de células T com receptor antigênico quimérico

A terapia usando células T expressando receptores antigênicos quiméricos é chamada de maneira abreviada apenas como CAR. Os CARs são receptores geneticamente modificados ligados à membrana, com sítios de ligação específicos para antígenos tumorais, codificados por genes variáveis de imunoglobulina recombinante e caudas citoplasmáticas (Figura 4). Usar um sítio de ligação semelhante ao anticorpo como receptor de reconhecimento do antígeno tumoral evita possível restrição ao MHC dos TCRs, de modo que o mesmo construto de CAR pode ser usado por um tipo particular de tumor em qualquer paciente. Os CARs serão capazes de reconhecer antígenos tumorais mesmo que os tumores parem de expressar moléculas de MHC, um mecanismo frequente de imunoevasão (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

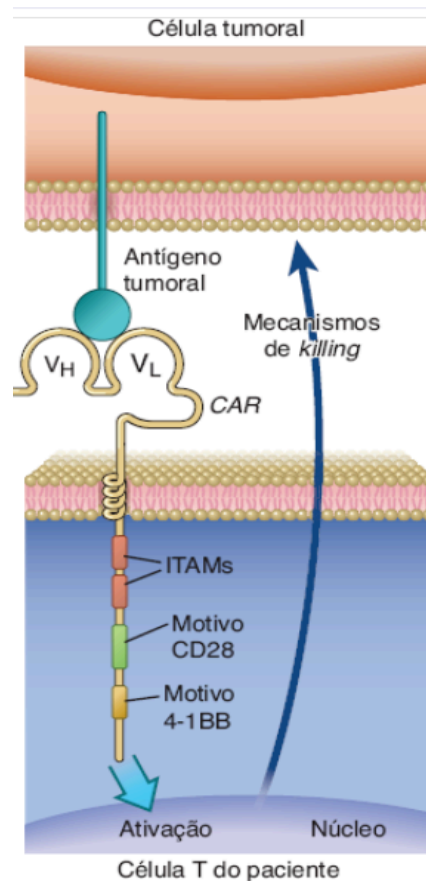


Figura 4 - Esquema representativo de como o receptor é acoplado a célula T e como irá interagir com o antígeno da célula tumoral. **Fonte: Abbas; Lichtman; Pillai, 2023**

Nos protocolos atuais (Figura 5), as células T do sangue periférico de um paciente com câncer são isoladas, infectadas com vetores retrovirais ou lentivirais que codificam CAR e, em seguida, estimuladas com anticorpos anti-CD3 e/ou anti-CD28 para expandir seus números, um procedimento denominado terapia celular autóloga. Após esse processo as células T expressando CAR expandidas são então injetadas de volta no paciente. É importante que antes da transferência os pacientes sejam tratados com medicamentos que esgotem seus próprios linfócitos para maximizar a proliferação das células CAR-T transferidas. As células T transferidas sofrem expansão robusta no paciente, em resposta ao reconhecimento do antígeno tumoral pelo domínio Ig do CAR e aos sinais coestimulatórios fornecidos pelos domínios de sinalização. A morte das células tumorais é alcançada por mecanismos citotóxicos diretos e mediados por citocinas. As células CAR-T de memória podem persistir nos pacientes tratados, de modo que a vigilância contra a recorrência do tumor é mantida (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

A seguir serão abordados os medicamentos com registro aprovado no Brasil que utilizam a tecnologia de células CAR-T para tratamento de neoplasias hematológicas, sendo eles: Kymriah, Carvykti e Yescarta.

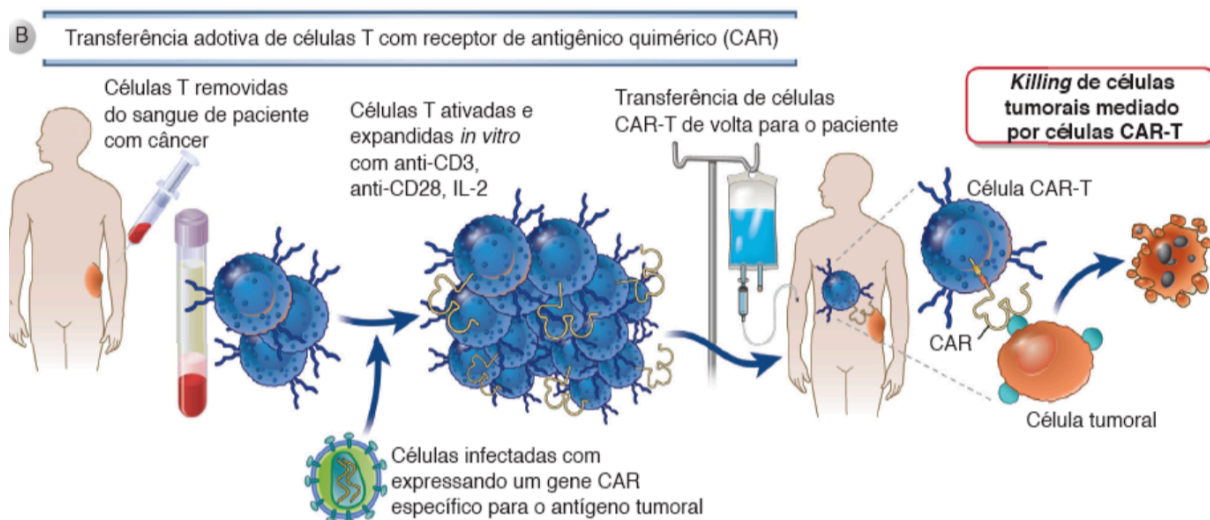


Figura 5 - Transferência de células CAR-T. Fonte: Abbas; Lichtman; Pillai, 2023

4.1 Kymriah (tisagenlecleucel)

O produto de terapia avançada de nome comercial Kymriah e princípio ativo denominado tisagenlecleucel teve deferimento do pedido de registro no Brasil

publicado do diário oficial da união em fevereiro de 2022, desenvolvido pela empresa Novartis Biociências S.A, a qual já teria aprovação dos dois medicamentos PTA anteriores registrados no país. Indicado para terapia imunocelular autóloga geneticamente modificada para o tratamento de; pacientes pediátricos e adultos de até 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B que é refratária, em recidiva pós-transplante, ou em uma segunda ou posterior recidiva; Pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica; Pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia.

Na bula para profissionais de saúde o fabricante informa que tisagenlecleucel tratam-se de células T autólogas geneticamente modificadas ex vivo usando vetor lentiviral codificando um receptor antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Informa também que esta tecnologia envolve a reprogramação das próprias células T do paciente por meio de um transgene, que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR) para identificar e eliminar células que expressam CD19. O CAR é constituído por um fragmento de anticorpo murino de cadeia simples que reconhece CD19 e é fundido em domínios de sinalização intracelular de 4-1BB (CD137) e CD3-zeta. O componente CD3-zeta inicia a ativação da célula T e a atividade antitumoral, ao passo que o 4-1BB amplia a expansão e a persistência do tisagenlecleucel. Mediante ligação com as células que expressam CD19, o CAR transmite um sinal, promovendo a expansão e a ativação de células T, a eliminação de células-alvo e a persistência de tisagenlecleucel.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B

Leucemia é um termo amplo para cânceres das células sanguíneas, o tipo de leucemia depende do tipo de célula sanguínea que se torna câncer e se ela cresce rápida ou lentamente. A leucemia ocorre mais frequentemente em adultos com mais de 55 anos, mas também é o câncer mais comum em crianças com menos de 15 anos (National Cancer Institute, 2024).

LLA é um grupo heterogêneo de cânceres sanguíneos que resultam da expansão clonal de precursores hematopoiéticos mieloides na medula óssea. Não apenas células leucêmicas circulantes (também chamadas de blastos) são vistas no sangue periférico, mas granulocitopenia, anemia e trombocitopenia também são

comuns, pois as células leucêmicas proliferantes interferem na hematopoiese normal (Sekeres; Gerds, 2015).

Trata-se de uma doença clonal derivada de uma única célula ancestral e selecionada positivamente devido à aquisição de alterações genéticas. No estágio inicial, rearranjos genéticos ou anomalias cromossômicas grosseiras geram um clone pré-leucêmico no útero, então a aquisição de mutações genéticas secundárias após o nascimento promove a conversão em leucemia evidente. Consistente com este modelo, os clones expandidos envolvendo rearranjos genéticos foram identificados no sangue normal do cordão umbilical ou nas células sanguíneas neonatais (Mori et al., 2002).

Leucemia linfoblástica de células B e linfoma linfoblástico de células B são manifestações clínicas sobrepostas da mesma doença. A maioria dos pacientes tem achados associados a anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia devido ao envolvimento da medula óssea. Os sintomas podem incluir fadiga, infecções ou hematomas ou sangramentos fáceis/espontâneos. Dor óssea ou artralguas podem ser queixas proeminentes, e sintomas constitucionais (por exemplo, febre, suores noturnos, perda de peso não intencional) estão frequentemente presentes, mas são geralmente leves. Hepatomegalia, esplenomegalia e/ou linfadenopatia estão presentes em até metade dos adultos. O ritmo da doença é variável; alguns pacientes apresentam sintomas que progridem lentamente ao longo de semanas ou meses, enquanto outros têm uma apresentação mais aguda (Advani; Aster, 2024)

Esquema de tratamento atual para Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B

A terapia para estes casos é intensiva, complexa e prolongada; melhores resultados estão associados à adesão estrita a um protocolo específico para as características clínicas e genéticas do paciente. A escolha do protocolo não é um consenso, deve ser escolhida de acordo com o caso; podendo o paciente, familiares e a equipe de saúde optarem por diferentes protocolos. O tratamento baseia-se em três fases principais; induzir a remissão da doença, intensificar o tratamento e manutenção. A indução de remissão busca reduzir a carga da doença, atingir uma remissão completa e restaurar a hematopoiese normal, a terapia de indução requer de quatro a seis semanas. Todos os protocolos incluem um glicocorticoide,

vincristina e asparaginase; alguns protocolos também incluem uma antraciclina para algumas ou todas as categorias de LLA (Horton; McNeer. 2024).

Posterior a fase de remissão, a fase de intensificação/consolidação do tratamento deve ocorrer dependente da fase anterior e da resposta clínica apresentada; para pacientes que estão em remissão completa da doença no final da indução, a terapia de consolidação é estratificada de acordo com a categoria de risco, onde o tratamento é diferente para cada categoria. Pacientes de baixo risco usa-se vincristina e um antimetabólito (geralmente mercaptopurina). Para pacientes de risco padrão ou intermediário a quimioterapia de consolidação geralmente inclui um glicocorticoide, ciclofosfamida, citarabina, vincristina, asparaginase, mercaptopurina e metotrexato semanal. Para pacientes que são positivos para MRD (presença de células leucêmicas residuais) no final da indução da remissão geralmente recebem tratamento que inclui imunoterapia (por exemplo, blinatumomabe). Se mesmo assim a medula óssea ainda for MRD-positiva no final da consolidação, os pacientes podem ser considerados para transplante alogênico de células hematopoiéticas (Horton; McNeer. 2024).

Os glicocorticoides são utilizados no tratamento devido suas potentes atividades anti-inflamatórias e imunossupressivas, pois causam diminuição dos linfócitos circulantes (Whalen; Finkel; Pavanelil, 2016).

A vincristina inibe a formação de microtúbulos do fuso mitótico, resultando na parada da divisão celular durante a metáfase. A asparaginase é uma enzima que depleta o aminoácido asparagina de forma seletiva em células leucêmicas. A mercaptopurina é um análogo sulfidrilo da base purínica hipoxantina, agindo assim como antimetabólito citotóxico. A ciclofosfamida tem a capacidade de destruir células tumorais que se apresentam no ciclo celular, com interação e/ou desfragmentação das bases de DNA ou RNA. A citarabina inibe a enzima a DNA polimerase e incorpora-se ao DNA e RNA, age especificamente durante a fase S da divisão celular. O metotrexato liga-se com alta afinidade e inativa a enzima diidrofolato redutase, responsável por uma etapa de redução na síntese de nucleotídeos purina; o metotrexato interfere com a síntese, reparo e replicação do DNA (Whalen; Finkel; Pavanelil, 2016).

O blinatumomabe é um anticorpo bispecífico ativador das células T (BiTE) que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T (Amgen, 2021).

Linfoma difuso de grandes células B

Linfoma é um câncer que começa nas células do sistema linfático, podendo começar em quase qualquer lugar. Os dois principais tipos são o linfoma de Hodgkin e o linfoma não-Hodgkin (LNH). Existem muitos tipos diferentes de LNH que se formam a partir de diferentes tipos de glóbulos brancos, porém a maioria dos tipos de LNH se formam a partir de células B. O LNH pode ser indolente (crescimento lento) ou agressivo (crescimento rápido), sendo os tipos mais comuns de LNH em adultos são o linfoma difuso de grandes células B, que geralmente é agressivo, e o linfoma folicular, que geralmente é indolente. O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum de linfoma não-Hodgkin, ele cresce rapidamente nos gânglios linfáticos, podendo muitas vezes afetar órgãos como baço, fígado e medula óssea. Os sinais e sintomas do linfoma difuso de grandes células B podem incluir febre, suores noturnos intensos e perda de peso (National Cancer Institute, 2024).

A maioria dos casos de linfoma difuso de grandes células B apresenta anormalidades genéticas demonstrando rearranjo dos genes da cadeia pesada e leve da imunoglobulina e mutações somáticas das regiões variáveis desses genes. O gene BCL6 localizado no cromossomo 3 é rearranjado em 20 a 40% dos casos e mostra mutações na região não codificadora 5' em 70% dos casos. Mais de 20 translocações diferentes envolvendo BCL6 foram identificadas. Ambas as mutações não codificadoras 5' do proto-oncogene BCL6 e mutações das regiões variáveis do gene da imunoglobulina são encontradas em células normais do centro germinativo (Freedman; Aster, 2024).

Esquema de tratamento atual para Linfoma difuso de grandes células B

O tratamento inicial sugerido são seis ciclos do protocolo R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) ou seis ciclos do protocolo R-pola-CHP (rituximabe, polatuzumabe vedotina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona). R-CHOP cura aproximadamente 60% dos pacientes, está associado a eventos adversos aceitáveis e tem sido há muito tempo o tratamento inicial padrão. Existem regimes alternativos, porém comparados com R-pola-CHP e R-CHOP, nenhum regime alternativo ou variação na administração de R-CHOP alcançou resultados superiores, mas alguns regimes alternativos foram

mais tóxicos. (da)-R-EPOCH (rituximabe, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) é outro protocolo de tratamento disponível (Freedman; Friedberg, 2024).

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) que tem ação contra a molécula CD20, expressa na superfície de linfócitos B desde a célula pré-B até o linfócito B de memória, poupando as células-tronco e os plasmócitos. Doxorubicina age interagindo com a enzima topoisomerase II, que é responsável por uma etapa importante do ciclo de replicação celular, além de geração de radicais livres dentro da célula. Prednisona é um corticóide (Whalen; Finkel; Pavanelil, 2016).

O RoPolivy® ou polatuzumabe vedotina é um anticorpo fármaco-conjugado, tem como alvo específico a proteína CD79b encontrada apenas em células B do sistema imunológico, que uma vez acoplado ao alvo, libera a quimioterapia dentro da célula do câncer, preservando as saudáveis (Roche, 2024)

Linfoma folicular (LF)

O linfoma folicular é o tipo mais comum de linfoma não-Hodgkin indolente, é um tipo de linfoma não-Hodgkin de crescimento lento que começa nos linfócitos B. Esta doença afeta os gânglios linfáticos e pode se espalhar para a medula óssea ou baço. O linfoma folicular pode desaparecer sem tratamento, a maioria dos pacientes tem 50 anos ou mais quando é diagnosticado. O tratamento é necessário se ocorrerem sinais ou sintomas após o desaparecimento do câncer ou após o tratamento inicial do câncer. Às vezes, o linfoma folicular pode se tornar um tipo de linfoma mais agressivo, como o linfoma difuso de grandes células B (National Cancer Institute, 2024).

Uma das características morfológicas mais notáveis do linfoma folicular é seu padrão de crescimento nodular, que recapitula os centros germinativos normais dos folículos linfóides secundários e apaga a arquitetura linfóide normal. Ao contrário dos folículos reativos normais, os nódulos no linfoma folicular são tipicamente compactados e variam em tamanho e forma. Muitas vezes há rachaduras artificiais ao redor dos nódulos em cortes de tecido, presumivelmente porque os folículos não têm os elementos estromais normais que circundam e sustentam os folículos reativos. As anormalidades cromossômicas apresentadas para pacientes de linfoma

folicular não são homogêneas, não há uma única alteração cromossômica que seja diagnóstica desta doença. Na grande maioria dos casos, o linfoma folicular está associado a uma translocação entre o braço longo do cromossomo 18, o local do oncogene BCL2 (18q21), e um dos três loci do gene da imunoglobulina (Ig), sendo o mais importante o gene da cadeia pesada de Ig no cromossomo 14, resultando no t(14;18)(q32;q21) encontrado em aproximadamente 85% dos casos (Freedman; Aster, 2024).

Esquema de tratamento atual para Linfoma folicular (LF)

O tratamento depende do estágio da doença, pacientes com doença em estágio I são candidatos à radioterapia, pacientes em estágio III ou IV (chamado de estágio avançado) não são curados com terapias convencionais. O tratamento desse grupo é mais parecido com o gerenciamento de longo prazo de uma doença crônica com foco no controle dos sintomas. A maioria dos pacientes com linfoma folicular em estágio III ou IV receberá uma série de modalidades de tratamento diferentes (imunoterapia, quimioimunoterapia, radioterapia) em várias combinações, frequentemente separadas por vários anos sem terapia ativa. Para pacientes em estágio II é variável, normalmente oferece-se tratamento semelhante ao usado para estágio III ou IV, mas não é incomum que clínicos ofereçam tratamento semelhante ao usado no estágio I. A radioterapia na maioria dos pacientes em estágio I é uma dose de radiação de 24 gray (Gy) em frações de 2 Gy. Para pacientes em estágio III e IV os especialistas diferem em sua estratégia preferida e podem escolher diferentes abordagens dependendo da preferência do paciente. As principais opções são: rituximabe como agente único, rituximabe mais quimioterapia (normalmente bendamustina), imunoterapia (rituximabe ou obinutuzumabe) mais quimioterapia seguida por dois anos de imunoterapia com agente único como manutenção (Freedman; Friedberg, 2024).

Bendamustina é um agente alquilante análogo de purina que leva à morte celular por meio de reticulação de DNA de fita simples e dupla, é ativa contra células quiescentes e em divisão, de acordo com a bula do medicamento.

Obinutuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1 e produzido por glicoengenharia, é especificamente

direcionado ao antígeno transmembrana CD20 presente na superfície de linfócitos pré-B e B maduros não malignos e malignos, de acordo com a bula.

Informações técnicas do medicamento

Este medicamento apresenta-se em bolsas de 10 mL a 50 mL para uso intravenoso contendo $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 células em dispersão, cada bolsa contém dispersão de células com concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T positivas para CAR), como informa o fabricante. A concentração depende da indicação e do peso corpóreo do paciente, a composição celular e o número final de células variam entre os lotes individuais do paciente. Os excipientes são Plasma Lyte A pH 7,4 injetável (injeção de múltiplos eletrólitos tipo 1), dextrose em cloreto de sódio injetável, dextrana em dextrose injetável, albumina humana e DMSO (dimetilsulfóxido), contém 121,31 mg de sódio por bolsa de 50 mL. Kymriah pertence ao grupo farmacoterapêutico de outros agentes antineoplásicos.

Posologia

A administração deve obrigatoriamente ocorrer em um centro de tratamento que tenha sido qualificado pelo detentor do registro do produto. A terapia deve ser iniciada sob a direção e supervisão de um profissional de saúde experiente no tratamento de doenças malignas hematológicas, treinado para administrar e manejar pacientes tratados com Kymriah. Pelo menos duas doses de tocilizumabe por paciente, para uso no caso de síndrome de liberação de citocinas, e equipamento de emergência devem estar disponíveis no centro de tratamento antes da infusão. O centro de tratamento deve ter acesso, em tempo hábil, a doses adicionais de tocilizumabe. Kymriah é fornecido como um tratamento de uso único. Dose em pacientes pediátricos e adultos jovens com doenças de células B;

Pacientes com até 50kg devem receber $0,2$ a $5,0 \times 10^6$ células CAR-T positivas viáveis /Kg de peso corporal. Para pacientes com mais de 50 kg: $0,1$ a $2,5 \times 10^8$ células CAR-T positivas viáveis (não baseada em peso). A dose recomendada em pacientes com LDGCB e LF é de $0,6$ a $6,0 \times 10^8$ células CAR-T positivas viáveis (não baseada em peso).

Além das informações anteriores, o fabricante também informa que o medicamento não deve ser manipulado ou lavado (preparado e ressuspenso em novos meios) antes da infusão. Todo o conteúdo da bolsa de infusão deve ser infundido, administrado como infusão intravenosa através de tubos isentos de látex, sem filtro de depleção de leucócitos, aproximadamente de 10 a 20 mL por minuto por fluxo de gravidade. Deve-se usar solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0.9%) para preparar os tubos antes da infusão, bem como para enxaguá-los posteriormente. Quando o volume total de tiver sido infundido, a bolsa de infusão do produto deverá ser lavada com 10 a 30 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0.9%) por retropreparação para garantir que o maior número possível de células seja infundido no paciente.

4.2 Carvykti (ciltacabtageno autoleucel)

O princípio ativo ciltacabtageno autoleucel com nome comercial Carvykti foi desenvolvido pela multinacional belga Johnson & Johnson, mais especificamente pelo seu segmento farmacêutico de nome Janssen-Cilag Farmacêutica, a qual teve registro do medicamento em questão aprovado no Brasil em março de 2022, sendo este o quarto produto de terapia avançada aprovado no país. De acordo com a bula disponível no site da ANVISA, trata-se de uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao antígeno de maturação de células B (BCMA, na sigla em inglês). O mecanismo de ação envolve a reprogramação das células T do paciente com uma codificação transgênica de um receptor de antígeno quimérico (CAR) que identifica e elimina as células que expressam o BCMA, que é primariamente expresso na superfície das células da linha B do mieloma múltiplo maligno, bem como em células B de estágio tardio e células plasmáticas.

A proteína CAR do Carvykti possui dois anticorpos de domínio único direcionados ao BCMA criada para conferir alta avidéz contra o BCMA humano, um domínio coestimulador de 4-1BB e um domínio citoplasmático de sinalização de CD3-zeta. Ao ligar-se às células expressando o BCMA, o CAR promove ativação e expansão das células T, e consequente eliminação das células alvo.

Este produto de terapia gênica é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam anteriormente um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38.

Mieloma múltiplo

O mieloma é uma proliferação maligna de células plasmáticas monoclonais, provocando comprometimento da função da medula óssea; dano aos ossos adjacentes; liberação da proteína monoclonal na corrente sanguínea; supressão da função imunológica. A etiologia ainda não é bem definida, mas fatores genéticos, radiação, benzeno, doenças inflamatórias crônicas, terapia imunossupressora e doença autoimune parecem desencadear a doença (Klaus; Carvalho; Baldessar, 2009).

A patobiologia do mieloma múltiplo é um processo complexo que leva à replicação de um clone maligno de origem plasmática. Praticamente todos os casos de MM são precedidos por um distúrbio proliferativo pré-maligno de células plasmáticas conhecido como gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Anormalidades citogenéticas primárias parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de MGUS. A maioria dos casos de MGUS parece ser iniciada em conjunto com eventos de translocação envolvendo o locus da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) ou instabilidade genética manifestada por trissomias ou translocações e trissomias. As três principais translocações de IgH no mieloma são t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) e t(14;16)(q32;q23). Vários fatores de progressão genética foram identificados, incluindo deleções dos cromossomos 13 e 17 e anormalidades do cromossomo 1 (deleção de 1p e amplificação de 1q). Outros fatores-chave da sobrevivência e proliferação celular também foram identificados, tais como mutações ativadoras do fator nuclear B e outros fatores de desregulação para os reguladores das vias dependentes de ciclina (Laubach, 2024).

Esquema de tratamento atual para mieloma múltiplo

A escolha dos regimes de tratamento devem levar em consideração a estratificação de risco, podendo ser doença de risco padrão ou alto risco, deve-se levar em conta também outros fatores como idade, comorbidades pré-existentes e status de desempenho. Os protocolos disponíveis são: daratumumab + bortezomib + lenalidomida + dexametasona; ou isatuximab + bortezomib + lenalidomida + dexametasona ; ou bortezomibe + lenalidomida + dexametasona; ou daratumumab + lenalidomida + dexametasona; ou bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona.

Os ciclos feitos em cada protocolo bem como as doses devem variar de acordo com a estratificação de risco do paciente. Pacientes com MM de alto risco devem ser encorajados a participar de ensaios clínicos e devem ser considerados para novas estratégias terapêuticas, uma vez que tendem a se sair menos bem com opções de tratamento convencionais (Laubach, 2024).

O daratumumab, de acordo com o fabricante, é um anticorpo monoclonal humano que se liga à proteína CD38 expressa na superfície das células tumorais do mieloma múltiplo, assim sendo capaz de induzir a lise por citotoxicidade e fagocitose.

Bortezomibe, como informa o fabricante, é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos, o proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas, onde a via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas e homeostase intracelular.

A lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas e induz a expressão dos genes supressores tumorais, levando à interrupção do ciclo celular, de acordo com as informações da bula do fabricante.

Isatuximab é um anticorpo monoclonal derivado de IgG1 que se liga ao receptor CD38 e desencadeia vários mecanismos que levam à morte de células tumorais que expressam essa glicoproteína, segundo o fabricante.

Dexametasona é um glicocorticoide (Whalen; Finkel; Pavanelil, 2016).

Informações técnicas do medicamento

Conforme o fabricante informa na bula, Carvikti se apresenta como suspensão para infusão de 0,5 a 1,0 x 10⁶ células T CAR positivas viáveis/kg com máximo de 1x10⁸ células T CAR-positivas viáveis em 1 bolsa de infusão individual de 30 mL ou 70 mL para uso intravenoso. Uma bolsa contém no máximo 1 x 10⁸ células T CAR-positivas viáveis com 5% de dimetilsulfóxido (DMSO). Os excipientes são Cryostor CS5 e dimetilsulfóxido.

Posologia

A recomendação de uso é somente para uso autólogo e somente para uso intravenoso. Carvykti é fornecido como uma dose única para infusão contendo uma suspensão de receptor de antígeno quimérico de células T CAR-positivas viáveis.

A dose contém 0,5 a $1,0 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal, com uma dose alvo de $0,75 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal e uma dose máxima de 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis por infusão única. A recomendação de uso é apenas para pacientes adultos.

A administração deve ocorrer em uma unidade de cuidados de saúde certificada pela empresa fabricante. Antes da infusão e durante o período de recuperação deve certificar-se de que tocilizumabe e equipamento de emergência estejam disponíveis para uso. Uma vez descongelado, todo o conteúdo da bolsa deve ser administrado através de infusão intravenosa dentro de 2,5 horas do descongelamento usando conjuntos de infusão contendo filtro em linha. Os pacientes devem ser hospitalizados após a infusão por no mínimo 14 dias em uma unidade de saúde certificada com monitoramento diário dos sinais e sintomas da SLC, eventos neurológicos e outras toxicidades.

É recomendado pelo fabricante que mesmo após a alta deve-se continuar monitorando periodicamente por mais 14 dias e instruir os pacientes a permanecerem nas proximidades de 1 hora de distância da unidade de saúde certificada durante este período.

4.3 Yescarta (axicabtageno ciloleucel)

O último produto de terapia gênica com registro aprovado na ANVISA foi Yescarta, com data de publicação em outubro de 2022 e tendo a Gilead Sciences Farmaceutica do Brasil Ltda. como detentora do produto. É fornecido em uma bolsa estéril para infusão com um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão.

Axicabtagene ciloleucel é uma imunoterapia de células T autólogas geneticamente modificadas direcionada a CD19 na qual as células T de um paciente são reprogramadas com um transgene que codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR) para identificar e eliminar células malignas e normais que

expressam CD19. O CAR é composto por um fragmento de anticorpo de cadeia única murino que reconhece CD19 e é fundido a CD28 e CD3 zeta. CD3 zeta é um componente crítico para iniciar a ativação de células T e atividade antitumoral. Após a ligação células que expressam CD19, os domínios coestimulatórios CD28 e CD3-zeta ativam cascatas de sinalização resultando na ativação de células T; proliferação, aquisição de funções efetoras e secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, levando à destruição de células que expressam CD19.

Este medicamento 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 recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, linfoma de células B de alto grau e linfoma de grandes células B surgindo de linfoma folicular; linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

As doenças e respectivos tratamentos já foram abordados anteriormente.

Informações técnicas do medicamento

Cada bolsa de infusão única específica ao paciente contém um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis em aproximadamente 68 mL de suspensão para infusão, como informa o fabricante. Os excipientes são: cloreto de sódio, albumina humana e dimetilsulfóxido (DMSO). O grupo farmacoterapêutico o qual este medicamento pertence é outros agentes antineoplásicos

Posologia

A dose alvo é de 2×10^6 células T CAR-positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de 2×10^8 células T CAR-positivas viáveis. Cada bolsa de infusão é embalada individualmente em um cassete de metal, é armazenada em nitrogênio líquido na fase de vapor e fornecido em um transportador de nitrogênio líquido seco. A identidade do paciente deve equivaler com os identificadores do paciente no cassete e na bolsa de infusão. A infusão deve começar dentro de 30 minutos após a conclusão total do descongelamento.

4 CONCLUSÕES

As doenças as quais podem ser tratadas por produtos de terapias avançadas citados são complexas e muito incapacitantes, trazendo inúmeros prejuízos ao bem estar físico, mental e social das pessoas afetadas. Os tratamentos convencionais disponíveis ainda não atingiram níveis satisfatórios de remissão das doenças, fazendo com que haja demanda de pesquisa e desenvolvimento de técnicas mais precisas e apuradas, onde cada anormalidade genética deve ter uma abordagem específica e que seja mais adequada com suas características.

A terapia gênica, assim como o que ela busca tratar, é um tema complexo, multifacetado e que leva várias áreas do conhecimento em consideração, além disso a genética é uma área do conhecimento recente, o conhecimento sobre DNA só começou ser elucidado para os cientistas em torno de 70 anos atrás.

A recomendação de uso de produtos de terapia avançada tende a ser para pacientes que já esgotaram outras alternativas, tanto pelo alto custo quanto por ser um campo em desenvolvimento e suscetível a riscos e efeitos desconhecidos em longo prazo. Entretanto, observa-se que com a abordagem genética para tratamentos surge um novo leque de possibilidades, podendo reacender ainda mais a esperança de muitas pessoas afetadas por doenças genéticas e seus familiares. É arriscado deduzir uma conclusão acerca do tema pois sempre é importante que todos os casos clínicos sejam avaliados individualmente; também é importante ressaltar a complexidade do tema e todo conteúdo científico necessário para compreender como funcionam os tratamentos. Assim como qualquer medicamento, é necessário que estudos robustos e bem delineados continuem sendo feitos e a população seja observada a fim de consolidar parâmetros de eficácia, eficiência e segurança, porém podemos afirmar veementemente que grandes passos já foram dados a fim de que portar algumas doenças genéticas não seja mais certeza de terminalidade prematura.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 10. ed. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2023. ISBN 978-85-9515-891-7.

ADVANI, Anjali S; ASTER, Jon C. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of B cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=leucemia+linfloblastica+aguda&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 4 jul. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Terapias avançadas**: Cartas de aprovação. 11 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/>>. Acesso em: 1 maio 2024.

ARNOLD, W. David; KASSAR, Darine; KISSEL, John T. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. **Muscle & Nerve**, [s. l.], v. 51, p. 157-167, 14 dez. 2016. DOI 10.1002/mus.24497. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293319/>>. Acesso em: 24 jun. 2024.

Bendamustina. [Bula]. **Natcofarma do Brasil Ltda**. 24 abr. 2017. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20bendamustina>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

Binutuzumabe. [Bula]. **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A**. 25 set. 2023. Disponível em: <https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/gazyva/Gazyva_Bula_Profissional_da_Saude.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2024.

Blinatumomab. [Bula]. **Amgen**. 08 jun. 2021. Disponível em: <https://www.amgen.com.br/~/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/br_blinicyto_pt_leaflet_resubmission_cds-v12-and-cpil-v10_clean.ashx?la=pt-BR&hash=D77FA1D01F1D50120D1A0CFC1E4EA378> Acesso em: 10 jul. 2024.

Bortezomibe. [Bula]. **Sun Farmacêutica Do Brasil Ltda**. 14 out. 2022. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Bortezomibe>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

Carvykti. [Bula]. **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda**. 29 mai. 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Carvykti>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

Daratumumabe. [Bula]. **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda**. 31 out. 2022. Disponível em: <<https://www.janssen.com/brasil/produtos>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

EXPÓSITO , Jéssica; NATERA , Daniel; CARREIRA, Laura; ARMIJO, Jesús; RIOS , Amos; NASCIMENTO, Andrés; ORTEZ , Carlos. Gene therapy: Where are we? Where are we going?. **MEDICINA Buenos Aires**, 83: 13-17, set. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714117/>>. Acesso em: 21 jul. 2024.

FREEDMAN, Arnold S; ASTER, Jon C. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=linfoma%20follicular&source=search_result&selectedTitle=1%7E149&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 26 jun. 2024.

FREEDMAN, Arnold S; ASTER, Jon C. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic->

features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma%20difuso%20de%20grandes%20c%C3%A9lulas%20b&source=search_result&selectedTitle=1%7E126&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 2 jul. 2024.

FREEDMAN, Arnold S; FRIEDBERG, Jonatan. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma%20difuso%20de%20grandes%20c%C3%A9lulas%20b&source=search_result&selectedTitle=2%7E126&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 2 jul. 2024.

FREEDMAN, Arnold S; FRIEDBERG, Jonatan. Initial treatment of stage II to IV follicular lymphoma. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-stage-ii-to-iv-follicular-lymphoma?search=linfoma%20follicular&source=search_result&selectedTitle=2%7E149&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 12 jul. 2024.

GARG, Seema. Retinitis pigmentosa: Treatment. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/retinitis-pigmentosa-treatment?search=Retinitis+pigmentosa&source=search_result&selectedTitle=2%7E66&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 18 jul. 2024.

HARTONG, Dyonne T; BERSON, Eliot L; DRYJA, Thaddeus P. Retinitis pigmentosa. **Lancet**, [s. l.], v. 368, 18 nov. 2006. DOI 10.1016/S0140-6736(06)69740-7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113430/>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

HENDERSON, Robert H. Inherited retinal dystrophies. **Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 30, p. 19-27, 30 jan. 2020. DOI doi.org/10.1016/j.paed.2019.10.004. Disponível em: <[sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751722219302331](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751722219302331)>. Acesso em: 1 jun. 2024.

HORTON, Terzah; MCNEER, Jennifer L. Treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3>. Acesso em: 4 jul. 2024.

Isatuximabe. [Bula]. **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda**. 12 dez. 2022. Disponível em: <https://bula.gratis/pdfs/bula_1698081459544.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2024.

KLAUS, Daniele Gehlen; CARVALHO, Diélly Cunha; BALDESSAR, Maria Zélia. Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 38, 1 dez. 2009. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-664876>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

KOLB, Helga; FERNANDEZ, Eduardo; NELSON , Ralph. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Salt Lake City (UT): **University of Utah Health Sciences Center**, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21413389/>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

Kymriah. [Bula]. **Novartis Biociências S.A.** 24 jan. 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Kymriah>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

LAUBACH, Jacob P. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=mieloma%20multiplo&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 1 jul. 2024.

LAUBACH, Jacob P. Multiple myeloma: Initial treatment. **UpToDate**. 2024. Disponível em:

<https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-initial-treatment?search=mieloma%20multiplo&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4>. Acesso em: 14 jul. 2024.

Lenalidomida. [Bula]. **Celgene International Sàrl**. 12 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/Revlimid-Bula-Profissional.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

Luxturna. [Bula]. **Novartis Biociências S.A.** 24 mai. 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Luxturna>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

MALVASI, Mariaelena; CASILLO, Lorenzo; AVOGARRO, Filippo; ABBOUDA, Alessandro; VINGOLO, Enzo Maria. Gene Therapy in Hereditary Retinal Dystrophies: The Usefulness of Diagnostic Tools in Candidate Patient Selections. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, 6 set. 2023. DOI doi.org/10.3390/ijms241813756. Disponível em: <mdpi.com/1422-0067/24/18/13756>. Acesso em: 8 jun. 2024.

MORI, Hiroshi; COLMAN, Susan M; XIAO, Zhijian; FORD, Anthony M; HEALY, Lyn E; DONALDSON, Craig; HOWS, Jill M; NAVARRETE, Cristina; GREAVES, Mel. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 99, 11 jun. 2002. DOI [10.1073/pnas.112218799](https://doi.org/10.1073/pnas.112218799). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12048236/>>. Acesso em: 1 jul. 2024.

NATIONAL Cancer Institute: Cancer Types - Leukemia. 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/leukemia>>. Acesso em: 26 jun. 2024.

NATIONAL Cancer Institute: Cancer Types - Lymphoma. 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/lymphoma>>. Acesso em: 26 jun. 2024.

NATIONAL Cancer Institute: Cancer Types - Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. 2024. Disponível em:

<https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq#_158>

Acesso em: 26 jun. 2024.

NATIONAL Cancer Institute: NCI Dictionary of Cancer Terms. 2024. Disponível em:

<<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/white-blood-cell>>.

Acesso em: 26 jun. 2024.

NÚCLEO DE APRIMORAMENTO CIENTÍFICO (Bela vista - São Paulo). **Como**

escolher um vírus recombinante para transduzir uma célula?. [S. l.], 19 set.

2019.

Disponível

em:

<nacentifico.com.br/como-escolher-um-virus-recombinante-para-transduzir-uma-cel

ula/>. Acesso em: 13 jun. 2024.

OLIVEIRA, Bárbara de Alencar; FRANÇA, Eliane dos Santos; SOUZA, Viviane Guimarães; VALLINOTO, Antonio Carlos Rosário; SILVA, Andréa Nazaré Monteiro Rangel da. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9, jun. 2018. DOI <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232018000200008>.

Disponível

em:

[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-6223201800020000](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232018000200008)

8. Acesso em: 25 jul. 2024.

Polatuzumabe vedotina. [Bula]. **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

15

mar.

2024.

Disponível

em:

<https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/ropolivy/RoPolivy_Bula_Profissionais_da_Saude.pdf

> Acesso em: 14 jul. 2024.

ROTH, Theodore L; MARSON, Alexander. Genetic Disease and Therapy. **Annual**

Review of Pathology, [s. l.], v. 16, p. 145-166, 24 jan. 2021. DOI

[www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032](http://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032626)

626. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497260/>. Acesso em: 4 jun.

2024.

SEKERES, Mikkael A.; GERDS, Aaron T. Mitigating Fear and Loathing in Managing Acute Myeloid Leukemia. **Seminars in Hematology**, [s. l.], v. 52, p. 249-255, 1 jul. 2015. DOI <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.03.009>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196315000335?via%3DiHub>>. Acesso em: 2 jul. 2024.

Spinraza. [Bula]. **Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda**. 29 mai. 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Spinraza>>. Acesso em: 26 jun. 2024.

STRACHAN, Tom; READ, Andrew. **Genética Molecular Humana**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. ISBN 978-85-65852-59-3.

STRUNK, Annuska; ABBES, Andre; STUITJE , Antoine R; HETTINGA , Chris; SEPERs, Eline M; SNETSELAAR, Reinier; SCHOUTEN , Jan; ASSELMAN , Fay-Lynn; CUPPEN , Inge; LEMMINK, Henny; VAN DER POL , W Ludo van der Pol; ENGEL , Henk. Validation of a Fast, Robust, Inexpensive, Two-Tiered Neonatal Screening Test algorithm on Dried Blood Spots for Spinal Muscular Atrophy. **International Journal of Neonatal Screening**, [s. l.], v. 5, 15 maio 2019. DOI 10.3390/ijns5020021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510214/>>. Acesso em: 24 jun. 2024.

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed., 2016. ISBN 9781469887562.

WILLIS, Tracey Anne. Therapeutic advances in spinal muscular atrophy. **Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 33, p. 23-28, 4 jan. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.paed.2022.12.010>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751722222001925>>. Acesso em: 24 jun. 2024.

Yescarta. [Bula]. **Gilead Sciences Farmaceutica Do Brasil Ltda.** 23 jan. 2024.
<Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Yescarta>>. Acesso em: 1
jun. 2024.

Zolgensma. [Bula]. **Novartis Biociências S.A.** 31 jan. 2024. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Zolgensma>>. Acesso
em: 1 jun. 2024.