



## Uso de medicamentos e terapias biotecnológicas no tratamento de leucemia linfoblástica aguda

Use of biotechnological drugs and therapies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia

Uso de medicamentos y terapias biotecnológicas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

Joel Antonio Cordeiro de Abreu<sup>1,2</sup>, Eliane Papa Ambrosio Albuquerque<sup>2</sup>.

### Arquivo Suplementar

Quadro 2 - Síntese das características descritivas dos ensaios clínicos de L-ASNase incluídos (n= 9).

| Referência                 | Agente  | Pacientes e tratamento  | Desfechos primários clínicos         | Eventos adversos (EAs)   |
|----------------------------|---|---|--------------------------------------|--|
| Ettinger LJ, et al. (1995) | PEG-L-ASNase.   | 21 pacientes (1-20 anos) 19 tiveram recidiva na medula óssea. Tiveram exposição prévia à L-ASNase de <i>E. coli</i> e <i>E. chrysanthemi</i> .  | RC - 77,8%<br>(Dia 35)<br>Mortes = 1 | Reações de hipersensibilidade (graus I e II -23%). Febre, aumento de ALT, TTP e BUN (graus I e II – 14-24%). Elevação dos níveis de bilirrubina em (graus III e IV - 5%) e, aumento de AST e TTP (graus III e IV - 10%). A PEG-L-ASNase foi bem tolerada por um paciente com histórico de hipersensibilidade à L-ASNase nativa   |
| Panosyan EH, et al. (2004) | L-ASNase: nativa de <i>E.coli</i><br>L-ASNase de <i>Erwinia</i> (6000 UI/m <sup>2</sup> ) e | Foram incluídos 1001 pacientes. 60,2% do sexo masculino, 70,4% brancos, sendo em sua maioria com idades entre 10-15 anos (50,5%). Foram positivos para translocações t (9:22); t (4:11) entre 1,1% - 2,2% dos indivíduos. | -                                    | Apresentaram título Ab Anti-ASNase (+) pelo menos uma vez durante o tratamento (611 indivíduos). Não apresentaram atividade L-ASNase (73,2%) Em um período de 30 meses, apresentaram sintomas clínicos de alergia e Ab Anti-ASNase (+), e migraram para ASNase de <i>Erwinia</i> (41%). Observou-se uma razão de 1,4 vezes mais na formação média de Ab anti-ASNase, na população masculina em relação a população feminina. |

<sup>1</sup>Universidade de Brasília – Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Ciências da Saúde Laboratório de Produtos Naturais, Brasília - DF.

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Maringá - PR.

SUBMETIDO EM: 12/2024

| ACEITO EM: 1/2025

| PUBLICADO EM: 5/2025

|                              |   |   |   |  |
|------------------------------|---|---|---|--|
|                              | PEGASNase (250 UI/m <sup>2</sup> ).       |   |   |  |
| Pieters R, et al. (2008)     | L-ASNase Medac<br>L-ASNase recombinante   | 32 crianças, 17 do sexo masculino, e 15 do sexo feminino, 1-14 anos (mediana 4,5 anos). Todas as crianças participaram da terapia de indução do ensaio DCOG ALL-10 e receberam, dentro do protocolo IA, um tratamento quimioterápico típico para LLA. Todos os pacientes haviam recebido um dispositivo Port-a-Cath antes da primeira infusão de L-ASNase. .  | RC DRM= 81,3% (33 dias) – Braço L-ASNase recombinante<br>RC DRM= 75% (33 dias) – Braço L-ASNase Medac<br>RC DRM= 18,8% (33 dias) – Braço L-ASNase recombinante<br>RC DRM= 18,8% (33 dias) – Braço L-ASNase Medac<br>Morte= 1 – Braço L-ASNase Medac | Não foi observada uma diferença na gravidade ou frequência entre o tratamento com L-ASNase recombinante e L-ASNase Medac. Dois pacientes em cada braço experimentaram uma reação adversa grave (Trombose venosa profunda – 2; neutropenia grave -1; hiperglicemia grave – 1). Os níveis de fibrinogênio e antitrombina III caíram significativamente abaixo dos valores basais durante o tratamento com L-ASNase (dias 12-33), mas se recuperaram dentro de uma semana após a última administração. Os níveis de dímero D (intervalo normal, ≤0,25 mg/L) estavam elevados no início, mas melhoraram durante o tratamento de indução até valores normais. Aumento dos níveis séricos de AST, ALT e bilirrubina. |
| Widjajanto PH, et al. (2013) | L-ASNase de <i>E. coli</i>                | Ao todo, 211 pacientes foram diagnosticados com LLA, sendo que 21 foram excluídos deste protocolo, 8 foram transferidos para outros protocolos após a remissão completa. Restando 172 pacientes e, destes, 117 foram incluídos na randomização para os braços 3A (n=61, 52,1%) e 0A (n=56, 47,9%). 62,4% dos pacientes eram de alto risco, 59% eram do sexo masculino, e 88% tinham idade igual ou inferior a 9 anos. Pacientes foram tratados conforme o protocolo WL-ALL-2000. Durante a terapia de consolidação, pacientes no braço 3A receberam 3 doses adicionais semanais de L-ASNase (6.000 UI/m <sup>2</sup> I.V.) durante a terapia de consolidação. | SLD= 92,5% (5 anos) – Braço 3A<br>SLD= 51,7% (5 anos) – Braço 0A<br>SLE= 29,5% (5 anos) – Braço 3A<br>SLE= 35,7% (5 anos) – Braço 0A<br>Morte = 11 – Braço 0A<br>Morte = 8 – Braço 3A   | -  |
| Dinndorf PA, et al. (2007)   | Oncospar e Elspar                         | Os pacientes apresentam características próximas, exceto pela idade, onde no grupo tratado com Elspar havia uma porcentagem maior de indivíduos na faixa de 1-2 anos que na Oncospar, e na faixa de 3-5 (44% vs 31%). Uma leve maioria de crianças do sexo masculino (55%), 65% brancos.  | SLE = cerca de 80% (3 anos)   | Desenvolveram Ab Anti-ASNase (+) durante o estudo (Oncospar – 12%; Elspar – 28%). Incidência de EAs de graus III e IV foram registrados em uma taxa ≤ 8%: elevação de transaminases, bilirrubinemia, hiperglicemia, trombose no SNC, coagulopatias, pancreatite e reação alérgica à L-ASNase.  |
| Albertsen BK, et al. (2019)  | PEG-L-ASNase e L-ASNase de <i>Erwinia</i> | Após consolidação, 631 pacientes (1-18 anos) foram randomizados. 309 receberam o tratamento experimental (três doses adicionais de PEG-L-ASNase, em intervalos de seis semanas). 314 pacientes receberam o tratamento padrão (para receberem 10 doses adicionais de L-ASNase em intervalos de duas semanas). 6 pacientes não foram avaliados. Os pacientes do braço experimental não haviam sido previamente expostos à PEG-L-ASNase durante a etapa de intensificação tardia.  | SLD = 92,5% (5 anos) – Braço PEG-L-ASNase.<br>SLD = 90,8 (5 anos) – Braço L-ASNase  | Após a randomização, 60 pacientes apresentaram sua primeira toxicidade durante o tratamento com PEG-L-ASNase e 23, após a última dose (hipersensibilidade, n= 13; osteonecrose, n= 29; pancreatite, n= 24; tromboembolismo, n= 17 A incidência cumulativa de 3 anos de qualquer primeira toxicidade associada à PEG-L-ASNase (ASPTox) após a randomização, foi significativamente maior para crianças em idade igual ou superior a 10 anos e foi significativamente menor para o braço experimental do que para o braço padrão. A taxa de risco de desenvolver pancreatite, osteonecrose, hipersensibilidade e tromboembolismo, menor no grupo experimental do que no grupo padrão.                            |

|                         |  |   |   |   |
|-------------------------|--|---|---|---|
| Place AE, et al. (2015) | L-ASNase nativa de <i>E. coli</i> e PEG-ASNase | Pacientes elegíveis para participar deste estudo, e passaram pela terapia de indução (n = 551). Atingiram a remissão completa e foram submetidos à randomização para tratamento de pós indução (n= 463), receberam a ASNase nativa de <i>E. coli</i> .I. M. (25.000 UI/m <sup>2</sup> ), semanalmente, durante 30 semanas (n = 231), PEG-L-ASNase I.V (2.500 UI/m <sup>2</sup> ) a cada duas semanas, durante 30 semanas (n=232). | RC - Fase de remissão = 526<br>Mortes – Fase de remissão = 13<br>SLD = 90% (5 anos) – Braço PEG-L-ASNase<br>SLD= 89% (5 anos) – Braço L-ASNase nativa de <i>E.coli</i><br>Morte = 1 – Braço PEG-L-ASNase<br>Morte = 1 – Braço L-ASNase nativa de <i>E. coli</i>   | A frequência geral de eventos adversos relacionados à L-ASNase não diferiu entre os grupos de tratamentos randomizados: PEG-L-ASNase (28%) e L-ASNase nativa de <i>E.coli</i> (26%), assim como a frequência de eventos adversos específicos (pancreatite, alergia, trombose ou sangramento) relacionados à L-ASNase. A frequência das reações de hipersensibilidade não variou entre os grupos, mas, o momento e a gravidade das alergias. Reações de hipersensibilidade após administração de PEG-L-ASNase (n= 28), ocorreram na primeira ou segunda dose pós indução (89%) e de grau III ou IV (50%). L-ASNase nativa de <i>E.coli</i> (n= 21), primeira ou segunda dose pós-indução (10%), e de grau III (29%). Eventos adversos de grau III ou pior mais comuns foram: infecções bacterianas ou fúngicas 22% e 20%, ASNase nativa vs PEG-ASNase. Um paciente do PEG morreu de hemorragia no SNC e uma da L-ASNase nativa, morreu de infecção |
| Nagura E, et al. (1994) |  | Paciente inscritos (n=198) Pacientes avaliados (n= 166) O diagnóstico morfológico FAB foi confirmado (n= 159) Randomizados nos dois braços deste ensaio clínico: AdVP (n=84), L-AdVP (n=82), regime de quimioterapia sem e com L-ASNase, respectivamente Mediana de idade (33 anos – AdVP; 36 anos - L-AdVP). Sexo masculino (58%).   | SLD= 23,8% (7 anos) – braço AdVP<br>SLD= 30,6% (7 anos) – braço L-AdVP<br>TS = 21,2% (7 anos) – braço AdVP<br>TS= 22,3% (7 anos) – braço L-AdVP<br>RC= 63,1% - braço AdVP<br>RC= 64,6% - braço L-AdVP<br>RP= 10,7% - braço AdVP<br>RP= 17% - braço L-AdVP<br>DR= mediana de 31 dias – braço AdVP<br>DR= mediana de 37 dias – braço L-AdVP | Os efeitos adversos mais comuns observados em ambos os braços de tratamento durante a terapia de indução foram anorexia, náusea, vômito e elevação de ALT. A pancreatite foi significativamente mais alta no grupo L-AdVP do que no grupo AdVP (6,2% vs. 0%). Um paciente que havia alcançado RP foi relatado como tendo morrido devido à toxicidade hepática da L-ASNase. As incidências de hiperbilirrubinemia > 2 mg/dl (27% vs. 18%), diabetes mellitus (22% vs. 17%) e diarreia (17% vs. 7,7%) foram um pouco mais altas no braço L-AdVP do que no braço AdVP, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os dois braços em relação a esses ou outros efeitos adversos.   |
| Patel B, et al. (2017)  | PEG-L-ASNase                                   | 90 pacientes iniciaram o tratamento. LLA-B (86%), sexo masculino (53%), mediana de idade (46,5 anos), idade ≥ 40 anos (66%) cromossomo Ph+ (29%).   | Morte = 2 pacientes morreram na fase 1, da terapia de indução. Outras 16 mortes estavam relacionadas com o tratamento de indução. Metade destas mortes (n= 8) foram acompanhadas por toxicidade conhecida para L-ASNase.  | EA de grau III ou V durante a fase 1 de indução (97%); entre eles: sofreram uma ou mais toxicidades reconhecidas do PEG-ASP (51%). EAs de grau III–V indicando disfunção hepática (n= 34). Outras toxicidades do PEG-ASP incluíram pancreatite (n= 3), hemorragia intracraniana (n= 1), reação alérgica (n= 3), distúrbio de coagulação (n= 4) e eventos vasculares (n= 6). Experimentaram pelo menos uma toxicidade não fatal de grau III-IV relacionada ao PEG-ASP (50%), sendo hepatotoxicidade — incluindo marcadores bioquímicos de disfunção hepática — foi a toxicidade relacionada ao PEG-ASP a mais frequente (n= 27).   |

**Nota:** Abreviações: Ab, Anticorpos; ALT, alanina aminotransferase; ASPTox, toxicidade associada à PEG-ASNase; AST, aspartato aminotransferase; BUN, Nitrogênio ureico no sangue; DR, Duração da resposta; DRM, Doença residual mínima; EAs, eventos adversos; I.M., intramuscular; I.V., Intravenoso; Ph, Cromossomo Philadelphia; RC, Remissão completa; RP, Remissão parcial; SLD, Sobrevida livre de doença; SLE, Sobrevida livre de eventos; SNC, Sistema nervoso central, TTP, Tempo de tromboplastina parcial; TS, Taxa de sobrevivência; WBC, contagem de leucócitos. **Fonte:** Abreu JAC e Albuquerque EPA, 2025.

**Quadro 3 - Síntese das características descritivas dos ensaios clínicos de anticorpos incluídos (n= 13).**

| Referência                  | Agente        | Características dos pacientes e tratamento   | Desfechos Clínicos  | Eventos Adversos (EAs)   |
|-----------------------------|---------------|--|---|--|
| Marks DI, et al. (2022)     | Rituxumabe    | Foram randomizados 586 pacientes, idade (19-65 anos), sexo masculino (55%), BCR-ABL1 positivos (30%). Os pacientes foram tratados com terapia de indução padrão e terapia de indução padrão acrescida de 4 doses de rituximabe   | SLE – Mediana de 23,2 meses – braço tratamento padrão<br>SLE – Mediana de 38,8 meses – braço tratamento padrão com rituxumabe<br>SLE – 43,7% (3 anos) – braço tratamento padrão<br>SLE – 51,4% (3 anos) – braço tratamento padrão com rituxumabe<br>SG – Mediana de 40,1 meses – braço tratamento padrão<br>SG – Mediana de 81,5 meses – braço tratamento padrão o com rituxumabe   | < 1% dos pacientes tiveram que interromper a infusão do rituximabe devido a reações relacionadas à infusão. EAs de grau III e IV foram comuns, com infecções e citopenia sendo os eventos mais frequentes, sendo semelhantes em ambos os grupos de tratamento. Mortalidade (n= 30), tratamento padrão (5%), tratamento padrão + rituxumabe (6%). A maioria dessas mortes foram decorrentes de infecções e na fase 1 e fase 2 de indução. Não houve preocupação com neutropenia a longo prazo em pacientes tratados com rituximabe,   |
| Kantarjian H, et al. (2017) | Blinatumomabe | Os pacientes elegíveis (n=376) foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção 2:1 (Blinatumomabe:quimioterapia padrão). A randomização foi estratificada de acordo com a idade (<35 anos e ≥ 35 anos), terapia de resgate e alo-TCTH. Idade média (41 anos), sexo masculino (57,5-59,8%), brancos (84%), passaram por um alo-TCTH (34%). Estavam em terapia primária de doença refratária ou terapia de resgate (~40%), Primeira recaída com duração da primeira remissão < 1 ano (28%).         | RC – 34% (12 semanas) – braço tratado com blinatumomabe<br>RC – 16% (12 semanas) – braço tratado com quimioterapia padrão<br>DR – Mediana de 7,3 meses – braço tratado com blinatumomabe<br>DR – Mediana de 4,6 meses – braço tratado com quimioterapia padrão<br>SG - Mediana de 7,7 meses – braço tratado com blinatumomabe<br>SG – Mediana de 4 meses – braço tratado com quimioterapia padrão<br>SLE – 20,3% (6 meses) – braço tratado com blinatumomabe<br>SLE – 8,95% (6 meses) – braço tratado com quimioterapia padrão<br>TS – 31% (6 meses) – braço tratado com blinatumomabe<br>TS – 12% braço tratado com quimioterapia padrão<br>Mortes - 251 | Mais de Apresentaram pelo menos algum evento adverso (98,5%; 99,1%). EAs fatais (choque séptico apenas no grupo tratado com blinatumomabe (2%) - EAs sérios (61,8%; 45%), dentre os quais se destacam: neutropenia, infecções, elevação de enzimas hepáticas, eventos neurológicos e CRS (exclusiva no grupo tratado com blinatumomabe). Os investigadores consideraram que destes 3% dos EAs estavam relacionados à imunoterapia, e 7%, à quimioterapia.  |
| Raetz EA, et al. (2008)     | Epratuzumabe  | Pacientes incluídos no estudo com seus blastos expressando CD22 (≥ 25%) (n= 18), Onde, os primeiros três pacientes foram tratados com epratuzumabe 360 mg/m <sup>2</sup> semanalmente, durante 2 semanas, e por isso foram descartados neste estudo. No entanto, ocorreu a alteração para duas doses semanais. Sexo masculino (n= 8). Idade (3-18 anos, mediana de 10 anos), Apresentavam a recidiva pela primeira vez (n= 11) Os pacientes receberam 4 doses de epratuzumabe, duas vezes na semana, | Morte – 2<br>RC – 9<br>RespP – 1<br>DE - 1<br>RP - 1  | Em linhas gerais, o epratuzumabe foi bem tolerado durante a fase de redução e o bloco 1, onde, as reações infusionais, de graus I e II, foram caracterizadas por calafrios, febre e náuseas, e ocorreram em 11 pacientes. Essas reações foram resolvidas após a interrupção do anticorpo, e administração adicional de corticosteroide e/ou meperidina. Os pacientes puderam retornar e completar a administração do epratuzumabe, sem experimentar reações subsequentes. Um paciente apresentou convulsão de grau IV, e posteriormente desenvolveu doença progressiva. Um segundo |

|                           |   |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|---|
|                           |   | durante a fase de redução, de 14 dias. No bloco 1, os pacientes receberam 4 doses semanais de 360 mg/m <sup>2</sup> /dose. Por fim, nos blocos 2 e 3, os pacientes receberam a quimioterapia de indução padrão.   |   | paciente apresentou elevação de ALT de grau III, não retornando ao grau I. Mortes por infecções (n=2).  |
| Thomas DA, et al. (2010)  | Rituximabe                                    | Neste estudo, foram incluídos 282 adultos e adolescentes com diagnóstico de novo de LLA de linhagem de células B, Ph <sup>+</sup> , foram tratados com Hiper-CVAD padrão (n=109), e modificados (adicionando rituximabe) com (n=47) e sem (n=126) intensificação com antraciclina, Hiper CVAD 1 modificado e Hiper-CVAD 2 modificado, respectivamente. Idade (13-63 anos, mediana de 41 anos). Sexo masculino (57%). Há maior incidência de CD20 na população mais idosa. | <p>SG – 55% (3 anos) – grupo tratado com Hiper-CVAD</p> <p>SG – 55% (3 anos) – grupo tratado com Hiper-CVAD 1 modificado</p> <p>SG - 60% (3 anos) – grupo tratado com Hiper-CVAD 2 modificado</p> <p>DR – 54% (3 anos) – grupo tratado com Hiper-CVAD</p> <p>DR – 53% (3 anos) – grupo tratado com Hiper-CVAD 1 modificado</p> <p>DR – 78% (3 anos) – grupo tratado com Hiper CVAD 2 modificado</p> <p>Mortes em RC – 6,4% - grupo tratado com Hiper-CVAD</p> <p>Mortes em RC – 14,9% - grupo tratado com Hiper-CVAD 1 modificado</p> <p>Mortes em RC - 13,5% - grupo tratado com Hiper-CVAD 1 modificado</p> | Razões para descontinuação precoce de quimioterapia intensiva: recidiva (n= 9), mortes em CR (n= 7; 6 foram CD20 positivo) ou toxicidade infecciosa (n= 2). Cinco pacientes foram submetidos à alo-TCTH na primeira RC; quatro para cariótipo t (4;11) (q21; q23) e um para DRM persistente. Um adicional 20 pacientes foram transferidos para 6-mercaptopurina, vincristina, quimioterapia em fase de manutenção com metotrexato e prednisona precoce devido a infecções recorrentes com risco de vida (n= 13), citopenias persistentes (n= 2), toxicidade do SNC (n= 2), e infarto do miocárdio (n= 1). Apesar dos perfis de toxicidade e tempos de recuperação semelhantes da mielossupressão o número de óbitos em CR foi maior para o subconjunto positivo para CD20 tratado com hiper-CVAD 2 modificado, predominantemente relacionado a infecções por organismos multirresistentes no grupo mais idoso (n= 6) durante a quimioterapia de consolidação, antes da implementação da profilaxia antibiótica rotativa antibacteriana. |
| Jabbour E, et al. (2018)  | Inotuzumabe ozogamicina (InO) e blinatumomabe | Foram incluídos 48 pacientes em primeira terapia de resgate. Idade (18-87 anos, mediana 39 anos). Destes, 79% receberam mini-HCVD + InO, 21% receberam mini-HCVD + InO + blinatumomabe. Deste total, 12% destes pacientes tinham doença refratária primária, e 48% tiveram uma RC acima de 12 meses. A mediana de expressão de CD22 era de 95% (20-100%) e CD19 de 99,9% (46,5-100%).   | <p>RC – 73% (4 semanas) - Global</p> <p>RCP – 17% (4 semanas) - Global</p> <p>RCi – 2% (4 semanas) - Global</p> <p>DRt - 6% (4 semanas) - Global</p> <p>Morte – 2% (4 semanas) - Global</p> <p>SG- 54% (2 anos) – Global</p> <p>SLP – 42% - (2 anos) – Global</p> <p>SG – 63% (1 ano) – mini-HCVD + InO</p>   | Morte (n= 1). Trombocitopenia prolongada (79%), infecções (67%), hiperglicemia (52%), elevação dos níveis de bilirrubina (75%), elevação dos testes de função hepática (92%) anemia (100%), neuropatias (29%) hemorragia (40%). A doença venooclusiva (DVO) ocorreu em 5 pacientes, resultando na morte de todos. Outros EAs também foram registrados como: dores de cabeça, constipação, mucosite, desidratação, náuseas, fadiga, sintomas oculares, vômitos, erupções cutâneas, edemas, artralgias.   |
| Jabbour EJ, et al. (2018) | Inotuzumabe ozogamicina (InO)                 | Pacientes randomizados (n= 326). Pacientes que receberam uma ou mais doses em regime atribuído (n= 307). Tratamento padrão (n= 143). Tratamento experimental com InO (n= 164). Nos braços, os pacientes foram categorizados por idade, com idade ≥ 55 anos e, < 55 anos. Maioria eram do sexo masculino, idade (18-79 anos), e, em torno de 60% dos   | <p>RC e RCi – 28,15% e 35,6% (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) – grupo tratado com terapia padrão</p> <p>RC e RCi – 75% e 70% (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) – grupo tratado com terapia com InO</p> <p>DR – 4,8 e 3,2 meses (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) - grupo tratado com terapia padrão</p>   | No grupo tratado com InO, a frequência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) para eventos de qualquer grau, ou maior ou igual a III, foram similares entre pacientes jovens e idosos. Por outro lado, alguns EAET de grau ≥ III foram mais frequentes em idosos que em jovens: trombocitopenia, neutropenia febril e elevação da gama-glutamil-transferase. EAETs de grau V, foram semelhantes entre jovens e idosos. Em geral, houve similaridade dos tipos de incidência de EAET entre os   |

|                              |                               |  |   |   |
|------------------------------|-------------------------------|--|---|---|
|                              |                               | pacientes tinham tempo de remissão inferior a 12 meses.  | <p>DR - 5,4 e 4,7 meses (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) – grupo tratado com terapia com InO</p> <p>SLP– 1,6 e 2,0 meses (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) - grupo tratado com terapia padrão</p> <p>SLP – 5,0 e 4,9 meses (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) – grupo tratado com terapia com InO</p> <p>SG – 8,0 e 5,3 meses (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) - grupo tratado com terapia padrão</p> <p>SG – 8,6 e 5,6 meses (&lt;55 anos e ≥ 55 anos, respectivamente) – grupo tratado com terapia com InO</p> | dois braços. Com InO os EAs hepatobiliares foram reportados em 37% dos pacientes idosos, e 31% dos jovens e DVO, em 15% dos idosos, e 13% dos jovens.   |
| Meany HJ, et al. (2015)      | Imunotoxina B43PAP            | Pacientes com LLA-B (n= 30). Regime de indução com 4 medicamentos (vincristina, prednisona, daunomicina e L-ASNase) + B43-PAP (n= 24). Sexo masculino (n= 17); idade no diagnóstico (2-16 anos, mediana 7,5 anos), brancos (n= 12); doença do SNC (n= 1); doença testicular (n= 1). Um segundo grupo (n= 6), sexo masculino(n=2), idade no diagnóstico (2-16 anos, mediana 9,5 anos); brancos (n=5), fizeram um regime de 3 medicamentos (vincristina, prednisona e L-ASNase) + B43-PAP. | <p>RC – 67% - Regime de 4 medicamentos + B43-PAP</p> <p>RC – 80% - Regime de 3 medicamentos + B43-PAP</p> <p>RP – 13% - Regime de 4 medicamentos + B43-PAP</p> <p>RC – 67% - Regime de 4 medicamentos + B43-PAP</p> <p>RC – 80% - Regime de 3 medicamentos + B43-PAP</p> <p>Mortes - 6</p>  | Dos 24 pacientes que foram tratados com o regime de indução de 4 medicamentos + B43-PAP, 8 receberam inicialmente uma dose de B43PAP de 1,0 mg/m <sup>2</sup> /d, destes, 3 não completaram o primeiro ciclo de 5 dias, devido a disfunção orgânica ou toxicidade. Dos 4 primeiros que foram tratados com essa dose, 1 desenvolveu mialgia dose-limitante e disfunção motora com fraqueza. O nível de dose foi aumentado para 1,5 mg e dos 3 pacientes inicialmente tratados, um desenvolveu toxicidade dose-limitante (TDL) pulmonar, progredindo para falência múltipla dos órgãos, exigindo descontinuação da terapia. Foi expandido para 7 pacientes adicionais. Dois deles foram não avaliáveis devido a disfunção orgânica ou toxicidade não-relacionada. Duas TDLs foram observadas: transaminase grau IV (AST e ALT) e elevação irreversível de ALT grau III. Pacientes receberam esse regime (n= 6). Não foram observadas TDLs nestes outros pacientes. As toxicidades de grau III e IV mais comuns foram hematológicas consistindo em trombocitopenia (13,2%) de todos os graus |
| Kantarjian HM, et al. (2017) | Inotuzumabe Ozogamicina (InO) | Pacientes com LLA R/R, CD22 <sup>+</sup> , foram randomizados em dois diferentes grupos (n=326): um que recebeu o tratamento padrão, e um segundo grupo que recebeu InO. Mediana de idade (47,5 e 46,5. - Cerca de 63% tinham idade < 55 anos). A maioria eram pacientes homens, brancos, e estavam realizando a primeira terapia de resgate, e a remissão teria durado menos  | <p>SG – 44,2% (1 ano) - grupo tratado com InO</p> <p>SG– 63,9% (1 ano) - grupo tratado com terapia padrão</p> <p>SG – 38,9% (2 anos) - grupo tratado com InO</p> <p>SG – 28,7% (2 anos) - grupo tratado com terapia padrão</p>  | Ao todo, 51% dos pacientes do grupo tratado com InO tiveram algum evento adverso hepático vs 34% do tratamento padrão. Destes, destacam-se aumento de AST (51% vs 34%), gama glutamiltransferase (23% vs 11%), hiperbilirrubinemia (21% vs 8%), ALT (15% vs 13%), fosfatase alcalina no sangue (13% vs 10%), e DVO (13% vs <1%), sendo principalmente de grau ≥ III. Para os demais EAs, a maioria foi classificada como de grau I e II. No grupo de pacientes tratado  |

|                              |                                  |  |  |   |
|------------------------------|----------------------------------|--|--|---|
|                              |                                  | de 12 meses. A maioria destes pacientes expressavam CD22 em mais de 90%.   |  | com InO foi observada uma correlação dos eventos adversos hepáticos mais graves com o TCTH prévio e, com a segunda ou posterior terapia de resgate, com histórico de doença hepática no início do estudo, e blastos periféricos menor ou igual a 1000/uL. Foi observada uma associação entre o uso de dois agentes alquilantes ou contendo bissulfano, no regime de condicionamento, estão associados ao aumento no risco de Síndrome de obstrução sinuoidal, assim como bilirrubinemia elevada antes TCTH prévio.  |
| Kantarjian H, et al. (2018)  | Inotuzumabe<br>Ozogamicina (InO) | Pacientes elegíveis (n= 78), Pacientes tratados (n= 52). Idade (64-72. Mediana de 68 anos). Sexo masculino (32%). Expressão de CD20, acima de 20% na medula óssea (60%). A expressão mediana de CD22 (97%). Os pacientes foram submetidos a um regime de indução com mini-hiper-CVD, com administração de InO. Para pacientes que co-expressavam CD20, também foram administrados rituximabe.  | RC- 98%<br>SG – 66% (2 anos)<br>SG – 56% (3 anos)<br>SLP – mediana de 35 meses<br>SLP – 59% (2 anos)<br>SLP – 49% (3 anos)<br>Mortes - 18  | O tratamento foi bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos de grau I e II. Não foi observada morte precoce. Pacientes mudaram para a terapia de manutenção antes de completarem a terapia de indução-consolidação por mielossupressão (n= 17), descondicionamento (n= 1) e infecções (n= 4). Dez pacientes tiveram a dose de InO reduzidas, após uma mediana de 3 ciclos. Trombocitopenia prolongada (81%). Neutropenia prolongada (12%). Infecções durante a fase de indução (52%), e, durante a fase de consolidação (69%). Hiperglicemia de graus III-IV (54%), Hipocalemia de graus III-IV (31%). Aumento de aminotransferases de graus III-IV (19%). Hiperbilirrubinemia de graus III -IV (17%). Hemorragias de grau III-IV (15%) Morte por EAs (12% - sendo sepse (n= 5) e DVO (n= 1)). Todos os pacientes apresentaram EAs hepáticos em algum grau. DVO (n= 4). Outros EAs foram relatados: náuseas, constipação, dores de cabeça, diarreia, vômito, arritmia cardíaca e reações alérgicas. |
| Kantarjian HM, et al. (2016) | Inotuzumabe<br>Ozogamicina (InO) | Pacientes LLA R/R foram randomizados em dois diferentes grupos. Foram avaliados: um grupo tratado com InO (n= 139), e o outro com terapia padrão (n= 120) . Idade (mediana de idade de 47 anos, para ambos os grupos. 62% apresentavam idade < 55 anos). Sexo masculino (62%). Brancos (71%). Maioria estavam em primeiro tratamento de resgate, 61% tiveram remissão anterior por tempo inferior a 12 meses, possuíam cromossomo Ph <sup>+</sup> (15%). | CR e CRi – 80,7% - grupo tratado com InO<br>CR e CRi – 29,4% - grupo tratado com tratamento padrão<br>SG – 7,7 meses – grupo tratado com Ino<br>SG – 6,7 meses – grupo tratado com terapia padrão<br>SG – 23% - grupo tratado com InO<br>SG – 10% grupo tratado com terapia padrão<br>SLP – 5 meses – grupo tratado com InO<br>SLP – 1,8 meses – grupo tratado com tratamento padrão<br>DR – 4,6 meses – grupo tratado com InO<br>DR – 3,1 meses – Grupo tratado com tratamento padrão<br>Mortes – 4 mortes foram associadas à EA, sendo 2, em cada grupo de tratamento. | Trombocitopenia, sendo trombocitopenia de grau III ou superior (37% vs 59%, InO vs tratamento padrão). Menos pacientes receberam plaquetas no grupo tratado com InO (64% vs 95%). A neutropenia febril de grau ≥ III (24% vs 49%, grupo tratado com InO, grupo tratado com terapia padrão). Outros eventos adversos comuns ocorreram no grupo tratado com InO: náuseas (32%), dor de cabeça (28%), pirexia (27%). A porcentagem de pacientes que tiveram eventos adversos graves foi similar nos grupos de inotuzumabe ozogamicina e terapia padrão; 48% e 46%, respectivamente. Os eventos adversos hepáticos foram mais comuns no grupo tratado com InO, que no grupo tratado com terapia padrão, como aumento nos níveis de AST, ALT e   |

|                             |                                  |  |  |  |
|-----------------------------|----------------------------------|--|--|--|
|                             |                                  |  |  | <p>hiperbilirrubinemia. Casos de DVO foram relatados por até dois anos após a randomização, a qual ocorreu com maior frequência em pacientes do grupo InO (11% vs 1%). A DVO, no grupo InO, ocorreu logo após a administração do tratamento em 5 pacientes, dois deles, receberam alo-TCTH. O uso de um regime com dois agentes alquilantes estão associados ao desenvolvimento da DVO.</p>  |
| Kantarjian H, et al. (2012) | Inotuzumabe<br>Ozogamicina (InO) | <p>Pacientes com LLA-B R/R (n= 49), Idade (6-80, mediana de 36 anos. Cromossomo Ph<sup>+</sup> (n= 7). Trinta e seis pacientes receberam InO como ≥ 2 recidiva. 12 receberam também, rituxumabe. Todos os pacientes expressavam pelo menos 50% células leucêmicas CD22+.</p>   | <p>RC – 18%<br/>RMC – 39%<br/>DR – 39%<br/>SG – mediana de 5,1 meses<br/>SG – 78% (1 ano)<br/>DR – 6,3 meses<br/>SLE – 4,1 meses</p> <p>Mortes – 31, sendo 4 deles, antes de finalizar as 4 semanas de tratamento.</p>   | <p>Entre os EA, podem-se citar: Febre (grau I-II, em n= 20, grau III-IV, n= 9). Hipotensão (graus I-II, n= 12; grau III, n= 1). Toxicidade hepática: bilirrubinemia (n= 15), elevação de aminotransferases (n= 30). Trombocitopenia (n= 4). Neutropenia de graus III-IV (n= 22). Febre de origem desconhecida (n= 8). Infecção bacteriana ou sepse (n= 8). Infecção viral (n= 2) Infecção fúngica (n= 1). Pneumonia (n= 9)</p>   |
| Jabbour E, et al. (2015)    | Inotuzumabe<br>Ozogamicina (InO) | <p>Pacientes LLA-Pré B R/R inscritos (n= 89) Receberam uma única dose de InO (n= 49). Receberam InO semanalmente (n= 40). Os pacientes receberam InO na dosagem de 1,3 a 1,8 mg/m<sup>2</sup> como uma infusão intravenosa de 1 hora, uma vez a cada 3 a 4 semanas. O InO semanal foi administrado na dose de 0,8 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 0,5 mg/m<sup>2</sup> nos dias 8 e 15, para uma dose total de 1,8 mg/m<sup>2</sup> por curso. Os cursos foram repetidos a cada 3 a 4 semanas. Idade (4-84 anos, mediana de 39 anos). Todos os pacientes expressavam altos níveis de CD22 em mais de 50% das células leucêmicas.</p> | <p>RC – 19%<br/>CP – 33%<br/>RCi – 7%<br/>DR – 36%<br/>Mortes – 6%<br/>DR – 11,7 meses<br/>DR – 48% (1 ano)</p> <p>SG – mediana de 5,0 meses – Grupo que recebeu uma única administração de InO<br/>SG – mediana de 9,5 meses – Grupo que recebeu InO semanalmente</p> | -  |
| Raetz EA, et al. (2015)     | Epratuzumabe                     | <p>Pacientes com LLA-B R/R com ≥25% de seus blastos expressando CD22v (n= 114). Idade (2-30 anos),. Estes pacientes foram submetidos à um tratamento em três blocos, onde no bloco 1, havia administração de epratuzumabe 1 vez na semana (Coorte B1) (n= 54) e 2 vezes na semana (Coorte B2) (n= 60). A idade mediana destes pacientes eram de 10,2 e 8,3 anos, para B1 e B2, respectivamente.</p>  | <p>RC – 65% - Grupo B1<br/>RC – 66% Grupo B2<br/>SG – 34,2% (2 anos) Grupo B1<br/>SG – 49,3% (2 anos) Grupo B2<br/>SLE –25,9% (2 anos) Grupo B1<br/>SLE – 49,9% (2 anos) Grupo B2</p>  | <p>A adição de epratuzumabe à quimioterapia de re-indução foi bem tolerada, e as taxas de toxicidades não hematológicas de grau III-IV foram semelhantes às observadas apenas com o regime de quimioterapia da plataforma AALL01P2. Embora as taxas de infecções documentadas e hiperglicemia tenham sido mais altas com o epratuzumabe, outras toxicidades, incluindo neutropenia febril, foram menos comuns. Ocorreram mortes tóxicas em três pacientes (2,6%) durante o Bloco 1 (Grupo B1 (n=2), Grupo B2 (n= 1)). Algumas das toxicidades não hematológicas de grau III-IV mais frequentemente observadas entre pacientes tratados com epratuzumabe em combinação com quimioterapia foram: infecções</p> |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | (44,7%); febre e neutropenia (26,3%); hiperglicemia (24,6%); elevação de ALT (9,6%); e pancreatite (6,1%). |
|--|--|--|--|--|

**Nota:** Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; DE, Doença estável; DR, Duração da resposta; DRM, Doença residual mínima; DVO, Doença veno-oclusiva; EAs: Eventos adversos; EAET: Eventos adversos emergentes do tratamento; InO, Inotuzumabe Ozogamicina; PD, Progressão da doença; Ph, Cromossomo Philadelphia; RC, Remissão completa; RCi, Remissão completa com recuperação hematológica incompleta; RCP, Remissão citolítica parcial; RP, Remissão parcial; RespP, Resposta parcial; RMC, resposta medular completa; SLC, Síndrome de liberação de citocinas; SLE, Sobrevida livre de eventos; SLP, Sobrevida livre de progressão; SNC, Sistema nervoso central; SG, Sobrevida Global; TCTH, Transplante de células-tronco hematopoiéticas; TDL, Toxicidade dose-limitante; TS, Taxa de sobrevivência; WBC, contagem de leucócitos. **Fonte:** Abreu JAC e Albuquerque EPA, 2025.

**Quadro 4 - Síntese das características descritivas dos ensaios clínicos de células CAR-T incluídos (n= 8)**

| Referência               | Alvo         | Características dos pacientes e tratamento   | Desfechos Clínicos  | Eventos Adversos   |
|--------------------------|--------------|--|---|--|
| Ma Y, et al. (2020)      | Células CD19 | Inicialmente, 13 pacientes com LLA-B R/R CD19 foram recrutados. Idade (16-57 anos, mediana 31. Submetidos ao tratamento (n= 9). Sexo masculino (n= 4). Cromossomo Ph <sup>+</sup> . Os pacientes receberam CAR-T/CD3+ expressando o domínio de sinalização 4-1BB, entre 26-65,6% das células (mediana de 54,78%). Dose: 1x10 <sup>6</sup> células/Kg   | RC – 100% (1 ano)<br>RC – 88,9% (2 anos)<br>SG – 100% (1 ano) pacientes que receberam CAR-T e fizeram TCTH<br>SG – 75% (1 ano) pacientes que receberam CAR-T<br>SLD – 100% (1 ano) pacientes que receberam CAR-T e fizeram TCTH<br>SLD – 75% (1 ano) pacientes que receberam CAR-T<br>Mortes – 1; 123 dias após a infusão | Síndrome de liberação de citocinas (SLC) (8 pacientes, sendo: Grau I - 33,3%; Grau II - 33,3%; Grau III - 11,1%; Grau IV - 11,1%) - Paciente de grau III recebeu tocilizumabe e paciente de grau IV, recebeu - tocilizumabe + esteroide. Este paciente de grau IV, apresentou um quadro difuso grave de hemorragia alveolar após a infusão das CAR-T, se recuperando uma semana após, com terapia com altas doses de corticosteróides, tocilizumabe, ventilação mecânica e cuidados de suporte.  |
| Jiang H, et al. (2019a)  | Células CD19 | Pacientes recrutados (n =60). Sexo masculino (53,4%). Faixa etária: 0-17 anos (8,6%), 18-30 anos (55,2%), 31-60 anos (34,5%) e 61-70 anos (1,7%). Não receberam infusão (n= 2). Um grupo de 58 pacientes receberam as células CAR-T (0,89 - 4,01 x 10 <sup>6</sup> células/Kg).  | RC ou remissão completa com recuperação do hemograma – 87,9% (30 dias). RN – 12,1%; Morte – 1,7%.   | Após a infusão das células CAR-T, 22 pacientes tiveram SLC severa (grau ≥ III) e 9, com grau II-III de síndrome de encefalopatia relacionada à infusão de células CAR-T. Uma paciente do sexo feminino, com 28 anos, progrediu a partir do quarto dia, para grau IV de SLC, desenvolvendo uma incontável síndrome de disfunção múltipla dos órgãos. Ela morreu no dia 21, por hemorragia no trato digestivo.   |
| Turtle CJ, et al. (2016) | Células CD19 | Pacientes com LLA-B R/R, CD19 recrutados (n= 32). Idade (20-73 anos, mediana de 40 anos), foram recrutados para este estudo. Pacientes que não receberam células CAR-T (n=2). Pacientes receberam um regime quimioterápico para linfodepleção. Em seguida, eles receberam as células CAR-T, por meio de infusão administrada I.V. 2*10 <sup>5</sup> células EGFRt+/Kg (n=6 + n=10 (adaptado ao risco); 2*10 <sup>6</sup> células (n=12) EGFRt+/Kg e 2*10 <sup>7</sup> células EGFRt+/Kg (n=2); 48-96 h após receber a quimioterapia. | Remissão na medula óssea – 93%; Mortes - 1  | Não foi observada toxicidade aguda grave nas primeiras duas horas após a infusão. A toxicidade mais comum que foi observada nos primeiros 14 dias após a infusão, foi a SLC, caracterizada por febre e/ou hipotensão e elevação dos níveis séricos de IL-6 e IFN-gama. Dois destes pacientes morreram devido a SLC grave e falência múltipla dos órgãos, e outro de SLC transitória, 122 dias após a infusão, com toxicidade neurológica irreversível sendo um deles DL3. Outro paciente que também recebeu DL3 sofreu SLC grave, e por isso, a DL3 foi considerada tóxica. No geral, 25/30 pacientes desenvolveram SLC entre 6h e 9 dias após a infusão. A neurotoxicidade se apresentou em 50% dos pacientes, concomitantemente com a SLC ou não, em diferentes níveis, desde encefalopatia leve e grave, déficit neurológico focal e convulsões |

|                         |              |  |  |   |
|-------------------------|--------------|--|--|---|
|                         |              |  |  | generalizadas. 5 pacientes com neurotoxicidade maior ou igual a III, desenvolveram coagulação intravascular transiente disseminada.   |
| Hay KA, et al. (2019)   |              | Pacientes com ALL-B R/R Leucaferese (n= 59). Excluídos (n=6). Idade (20-76 anos, mediana de 39 anos. Antes da depleção, 64% dos pacientes tinham doença morfológica na medula óssea. Estes pacientes foram submetidos à terapia de linfodepleção e infusão de células CAR-T, formuladas na proporção 1:1 (Células T CD4: células T CD8). Por fim, essas células foram infundadas em duas diferentes doses DL1 = $1,2 \times 10^5$ células/Kg, e DL2= $2,2 \times 10^6$ células/Kg. | RC DRM* - 85%<br>SR – 15%  | Em linhas gerais, 73% dos pacientes desenvolveram SLC depois da infusão, onde 19%, com SLC de grau $\geq$ III. Neurotoxicidade foi observada em 23% dos pacientes.  |
| Zhang N, et al. (2022)  | Células CD19 | Pacientes pediátricos LLA R/R incluídos (n =12). Sexo masculino (67%). Idade (4-16 anos, mediana de 7 anos.67% do sexo masculino, com idade mediana de 7 anos (4-16). Os pacientes receberam uma quimioterapia de ponte seguida de condicionamento de linfodepleção. Em seguida, foi realizada a infusão com uma dose única de $1 \times 10^6$ células/Kg de células CAR-T.  | RC – 100% (28 dias)<br>Mortes – 1  | Neurotoxicidade (n= 2). Estes pacientes que experimentaram neurotoxicidade não apresentaram valores máximos maiores de células CAR-T no LCR em comparação com aqueles sem neurotoxicidade. Os marcadores bioquímicos IL-6, IL-8 e IL-2 no LCR e IL-6, IL-8, IL-2, IL-5, IL-10 e IFN- $\gamma$ no sangue periférico estavam marcadamente elevados (mais de 10 vezes os níveis normais) durante a neurotoxicidade aguda em um destes pacientes. Um paciente morreu de Síndrome neurotóxica associada a células imuno efectoras.   |
| Jiang H, et al. (2019b) | Células CD19 | Pacientes com LLA-B R/R, CD19 incluídos (n = 53), idade (10-61 anos), cromossomo Ph <sup>+</sup> (n= 6). Inicialmente, os pacientes passaram por leucaferese. Posteriormente, por um regime quimioterápico de linfodepleção, para redução do tumor. Posteriormente, receberam uma única infusão de células CAR-T com um total de $0,89-4,0 \times 10^7$ células/Kg (total de células T - $0,5-1,0 \times 10^7$ ), por via intravenosa.   | RC com DRM* - 81,1%<br>RC com DRM* - 7,5%<br>SR – 11,3%                            | Todos os pacientes apresentaram SLC (grau $\leq$ II – n= 34, grau severo $\geq$ 3 – n= 19). Foram observadas altas temperaturas, calafrios e tremores, hipotensão, hipóxia, insuficiência respiratória, cardíaca ou renal, e toxicidades neurológicas em pacientes com SLC. Além disso, observaram que distúrbios de coagulação também ocorreram com frequência em pacientes com SLC durante os cursos de tratamento. As elevações mais altas e comuns de citocinas foram observadas em IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ . Foi observada uma correlação positiva entre a gravidade da SLC e a carga tumoral basal antes da infusão de células CAR-T. Normalmente, a SLC grave estava significativamente relacionada a uma carga tumoral mais alta ( $\geq$ 5% de blastos na medula óssea) A hemorragia foi a manifestação mais evidente que indicava coagulopatia. Petéquias e equimoses podiam ser encontradas no tronco ou nos quatro membros; sangramentos incomuns às vezes ocorriam na mucosa nasal e oral, e na esclera. Os resultados mostraram que os pacientes com SLC grave tinham maior probabilidade de desenvolver coagulopatias. |
| An F, et al. (2020)     | Células CD19 | Pacientes com LLA R/R (n= 72), pacientes incluídos (n= 51). Falhas na produção das células CAR-T (n= 4). Pacientes que receberam células CAR-T (n= 47). Idade (3-72 anos, mediana de 22 anos). Sexo masculino (n= 23). Translocações de pior prognóstico (n= 28). Os pacientes foram tratados com uma dose única de células Sino 19 que foram infundadas nos pacientes elegíveis para o tratamento na faixa de $1-5 \times 10^6$   | CR + CRi – 80,9% (2 meses)<br>SG – 53% (1 ano)<br>SLD – 45% (1 ano)<br>Mortes - 16 | A incidência de EA de grau IV, foi de 6,4%. Síndrome neurotóxica associada a efetores celulares (n= 1). Elevação de ALT/AST (n= 2). SLC de grau III (23,4%). Elevação significativa de IL-6 sérica (6,4%). SNACI (n= 2). Bronquite ou pneumonia (39%), cistite (11%), outras infecções (13%).   |

|                         |              |   |  |   |
|-------------------------|--------------|---|--|---|
|                         |              | células/Kg. A dose, não poderia passar de $2 \times 10^9$ células.  |  |   |
| Maude SL, et al. (2018) | Células CD19 | Pacientes triados (n= 107), pacientes inscritos (n= 92), pacientes inscritos e que receberam as células CAR-T (n= 75). Idade (mediana de 11 anos). Antes da infusão das células CAR-T, 96% dos pacientes passaram por uma quimioterapia de depleção. Os pacientes receberam uma dose mediana ajustada ao peso de $3,1 \times 10^6$ células T viáveis transduzidas por quilograma de peso corporal (intervalo de $0,2 \times 10^6$ a $5,4 \times 10^6$ células por quilograma); a dose total mediana de células T viáveis transduzidas foi de $1,0 \times 10^8$ (intervalo de $0,03 \times 10^8$ a $2,6 \times 10^8$ células). | RC – 60% (3 meses)<br>RCi – 21% (3 meses)<br>SLD – 80% (6 meses)<br>SLD – 59% (1 ano)<br>SG – 90% (6 meses)<br>SG – 76% (1 ano)<br>SLE – 73% (6 meses)<br>SLE – 50% (1 ano)<br>Mortes - 19 | Os EAs não hematológicos mais comuns de qualquer grau em qualquer momento após a infusão foram a SLC (77%), febre (40%), diminuição do apetite (39%), neutropenia febril (36%) e cefaleia (36%). Pacientes que apresentaram um EA de grau III ou IV (88%). Apresentaram um EA relacionado ao tisagenlecleucel de grau 3 ou 4 (73%). A síndrome de SLC ocorreu em 77% dos pacientes; o tempo mediano até o início foi de 3 dias (1-22), e a duração mediana foi de 8 dias (1-36). Eventos neurológicos (40%), onde 13% deles foram de grau III. Os eventos neurológicos de grau 3 ocorreram com mais frequência em pacientes com SLC de grau IV do que entre aqueles com grau $\leq 3$ . |

**Nota:** Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; DECH, Doença do enxerto contra o hospedeiro; DN1, dose nível 1 ( $2 \times 10^5$  células EGFRt/Kg); DN2, dose nível 2 ( $2 \times 10^6$  células EGFRt/Kg); DN3, dose nível 3 ( $2 \times 10^7$  células EGFRt/Kg); DRM, Doença residual mínima; DVO, Doença veno-oclusiva; EGFRt, Receptor do fator de crescimento epidérmico truncado; EA, Evento adverso; I.V., Intravenosa; LCR, Líquido cefalorraquidiano; PD, Progressão da doença; PDF, Produtos de degradação da fibrina; Ph, Cromossomo Philadelphia; RC, Remissão completa; RCi, Remissão completa com recuperação hematológica incompleta; SEPR, Síndrome de encefalopatia posterior reversível; SNACI: Síndrome de neurotoxicidade associada à células imuno efetoras. SG, Sobrevida Global; SLC, Síndrome de liberação de citocinas; SLD, Sobrevida livre de doença; SLE, Sobrevida livre de eventos; SNC, Sistema nervoso central; SR, Sem remissão; TCTH, Transplante de células-tronco hematopoiéticas; TPP, Tempo de tromboplastina parcial; UTI, Unidade de terapia intensiva. **Fonte:** Abreu JAC e Albuquerque EPA, 2025.