



MEC
SECRETARIA DE
EDUCAÇÃO SUPERIOR

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial – PET- Farmácia
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Terapia avançada para o tratamento de Leucemia linfoblástica aguda de células B: Tisagenlecleucel

Letícia Augusta Schmidt da Costa Miranda

João Pessoa – PB
2022

Produtos terapêuticos de origem humana

Terapia convencional

- ❖ Transfusão de sangue
- ❖ Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas
- ❖ Transplantes de Tecidos

Terapia avançada

- ❖ Terapia Celular Avançada
- ❖ Engenharia Tecidual
- ❖ Terapia Gênica à base de células

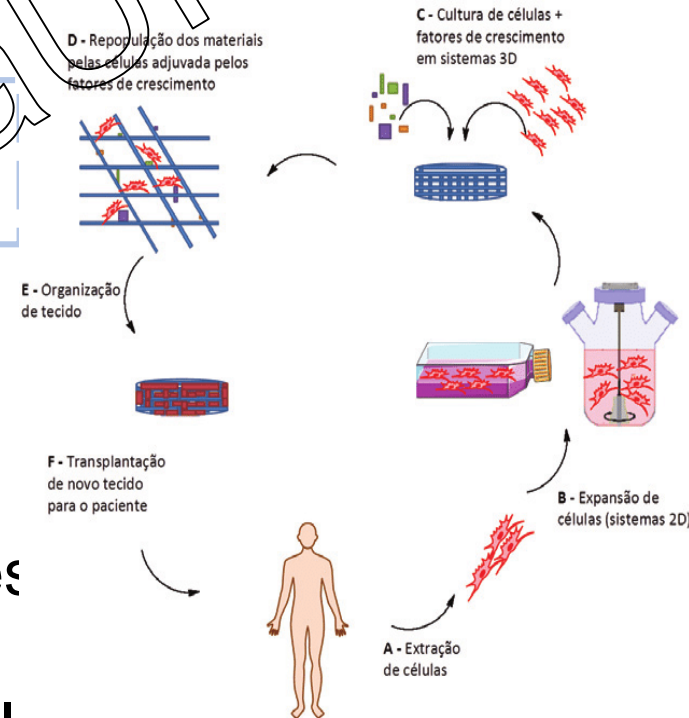
Terapia avançada

- ❖ Produtos biológicos que utilizam células e genes para o tratamento de doenças

Engenharia tecidual

Terapia celular avançada

- ❖ Regeneração dos tecidos
- ❖ Combinações de biomatérias, células e fatores biologicamente ativos
- ❖ Produto de terapia avançada classe II

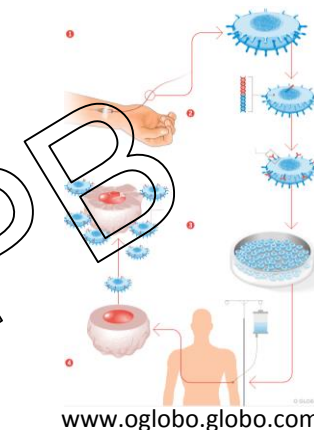


www.researchgate.net

Terapia avançada

Terapia celular avançada

- ❖ Transplante de células humanas para substituir ou reparar tecidos e / ou células danificadas
- ❖ Seu uso pode ser autólogo ou alogênico após manipulação extensa das células, ou seja, com alteração de suas características biológicas → estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica
- ❖ Produto de terapia avançada classe I e II



Terapia avançada

Engenharia genética



www.comciencia.br

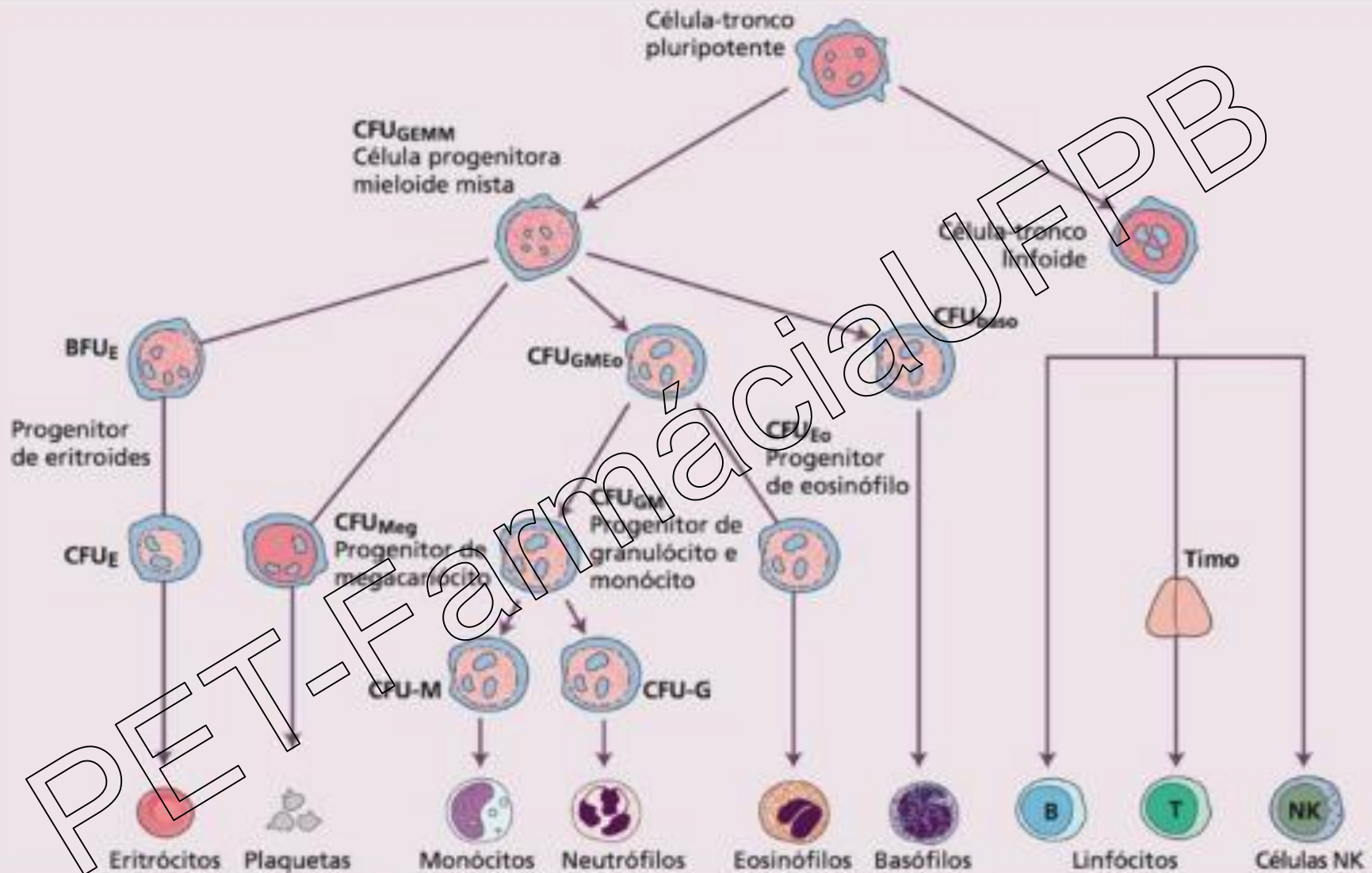
- ❖ Conjunto de técnicas de análises moleculares que permitem estudos de caracterização, expressão e modificações do material genético (DNA e RNA)
- ❖ Manipulação de vetores para a entrega de material extracromossomal em células-alvo
- ❖ Principais técnicas → inoculação de plasmídeos, nanoestruturados ou **vírus**

Abordagem da Terapia Gênica	Indicação	Medicamento	Mecanismo
Terapia de substituição gênica para doenças monogênicas	Deficiência de lipoproteína lipase	Glybera (alipogene tiparvovec)	Substituição do gene LPL
	Amaurose congênita de Leber	Luxturna (voretigene neparvovec)	Substituição do gene RPE65
Adição de genes para doenças complexas	Alguns tipos de leucemia e linfoma	Kymriah (tisagenlecleucel)	Linfócitos CAR-T
Alteração da expressão gênica direcionada ao RNA	Porfina hepática	Gilvaari (givosiran)	siRNA projetado para bloquear a expressão de ALAS1
	Hiperlipoproteinemia tipo I; Lipodistrofia	Waylivra (volanesorsen)	Oligonucleotídeo anti-sentido inibidor do RNA mensageiro para a apolipoproteína C3
Edição gênica para introduzir mudanças direcionadas no genoma do hospedeiro	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)	NCT01252641 (sem resultados publicados ou atualização no clinicaltrials.gov desde setembro de 2019)	Células T autólogas geneticamente modificadas pelas nucleases de dedo de zinco para serem resistentes à infecção, removendo o gene CCR5 da superfície da célula T CD4 + onde o HIV entra na célula

Engenharia genética

PET-FarmáciaUFPE

HOFMAN, 2013



Leucemias agudas

❖ Doenças agressivas → aumento da velocidade de produção, diminuição da apoptose, bloqueio na diferenciação celular → acúmulo de blastos

Leucemia linfocítica aguda



Linfoblastos no sangue periférico e na medula óssea

Leucemia mieloide aguda



blastos no sangue periférico e na medula óssea

Leucemias crônicas

- ❖ Doença de desenvolvimento mais lento → já passaram por certo processo de amadurecimento dentro da medula óssea

Leucemia mieloide crônica

Multiplicação das cel. de linhagem mieloide

Leucemia linfóide crônica

Multiplicação e acúmulo de linfócitos atípicos maduros → linf B

Descrição → Alfred Velpeau
(francês) → 1827



pt.quizur.com/

Primeiros estudos com seres humanos → Rudolf Virchow
(alemão) em 1845 → doença do sangue branco

Descoberta do cromossomo philadelphia → Peter C. Nowell
e David Hungerford → 1960

Descoberta por Dameshek (americano) y Gunz (alemão)
→ 1964

No Brasil, na década de 1980, deu-se início ao primeiro protocolo brasileiro multicêntrico de tratamento da LLA infantil

Fevereiro Laranja



www.gov.br

PET-FarmáciaUFPB



www.pt.dreamstime.com/



[/www.istockphoto.com/br/fotos/brasil](http://www.istockphoto.com/br/fotos/brasil)

- ❖ No ranking mundial → cânceres mais incidentes → 11^a posição e quanto à mortalidade por câncer, o 10^o lugar
- ❖ LLA → crianças 2-5 anos de idade → meninos, e em pessoas de cor branca → 1 em 25.000 pessoas
- ❖ **Casos:** Em 2020 → 10.810, sendo 5.920 homens e 4.890 mulheres
- ❖ **Número de mortes:** 6.738, sendo 3.703 homens e 3.035 mulheres

LLA

- ❖ Multifatorial: mutações genéticas de células somáticas, exposição à radiação, drogas, tabagismo
- ❖ Na LLA em pacientes adultos, possui fatores prognósticos de elevado risco, como o imunofenótipo B e a presença de cromossomo Ph+



Ocorre uma troca no DNA entre os cromossomos 9 e 22

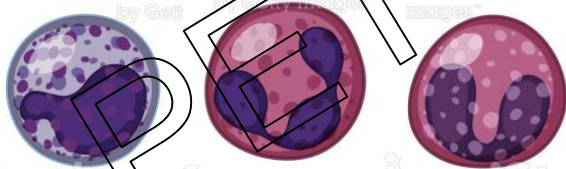
Síntese de uma tirosinoquinase anômala, denominada BCR-ABL

Sistema imunológico

❖ Defesa do organismo

Imunidade inata

- ❖ Sistema complemento
- ❖ Barreiras físicas
- ❖ Células



Imunidade adaptativa

- ❖ Linfócitos B e T (citotóxicos ou auxiliares)
- ❖ Anticorpos



Sistema imunológico

Complexo MHC

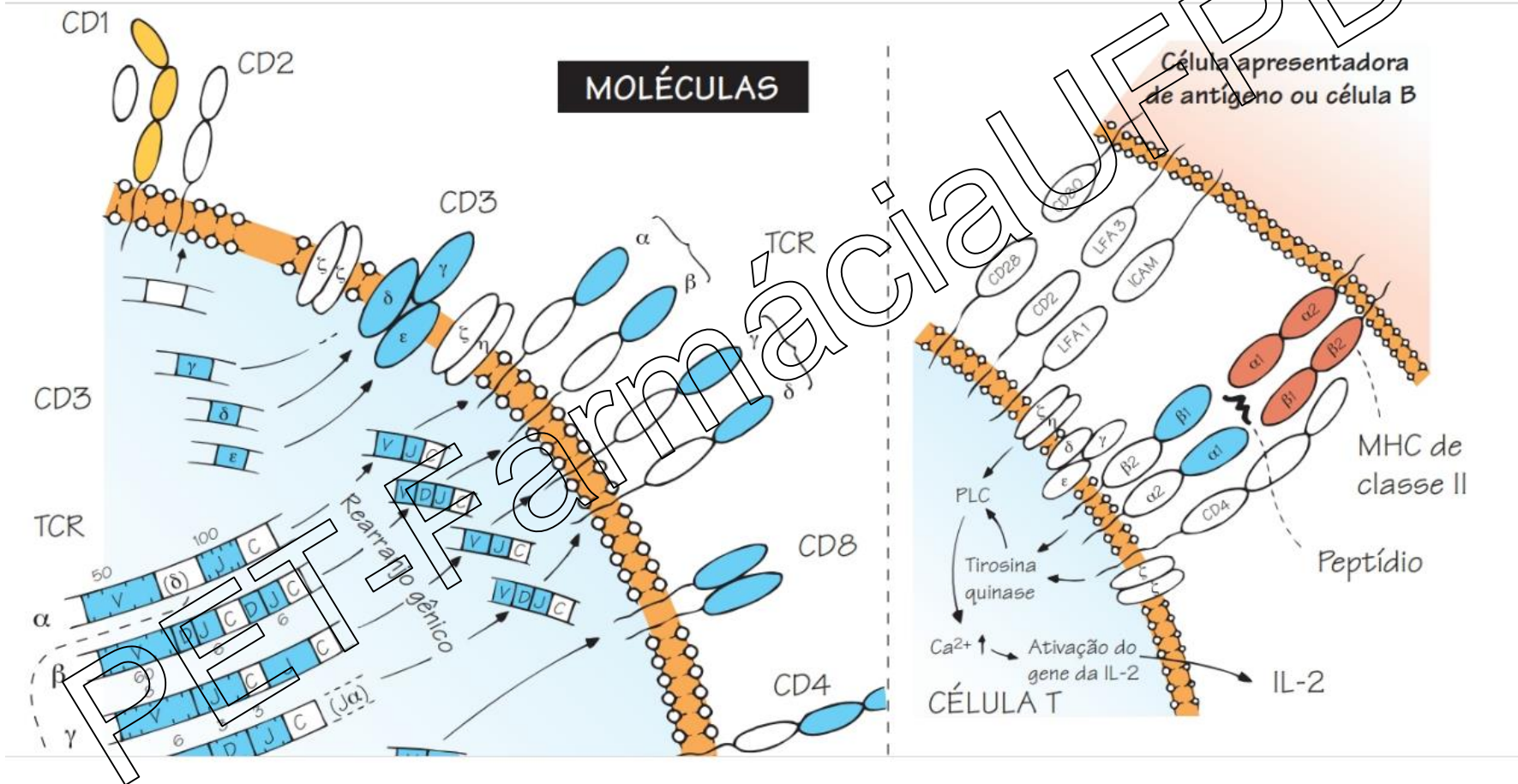
- ❖ Complexo principal de Histocompatibilidade → (HLA)
- ❖ Esses genes codificam dois tipos de moléculas de superfície celular

MHC classe I

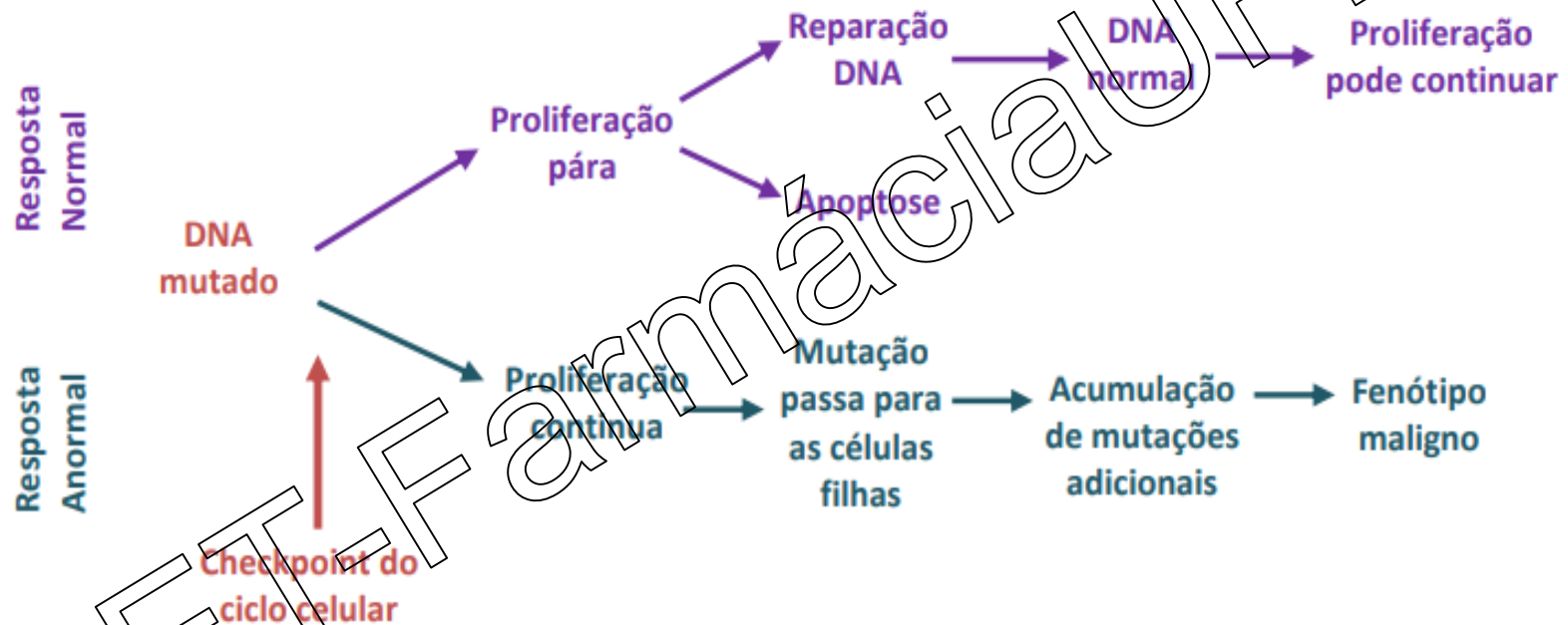
MHC classe II

- ❖ As interações entre moléculas do MHC e receptores de célula T são essenciais a todas as respostas imunes adaptativas

Sistema imunológico



Câncer



Câncer

Sistema imunológico

Eliminação

- ❖ Linfócitos T CD8+ células NK, principais efetoras da imunidade celular tumoral

Equilíbrio

- ❖ Resposta imune tumoral

Escape

- ❖ Reposição de cel.
- ❖ ↓ MHC I
- ❖ ↓ co-estimulatórias nas APCs
- ❖ Proteínas → bloqueio o NK e linf. T CD8+

Cansaço



www.google.com/imgres

Febre



www.google.com/imgres

Palidez



www.google.com/imgres

Nódos



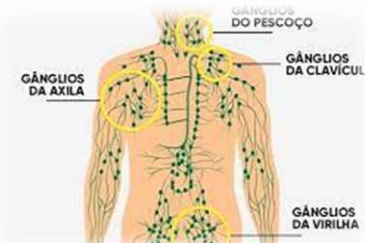
<https://www.mulherportuguesa.com>

Dor nos ossos



<https://drogariasantoremedio.com.br/dor-nos-ossos/>

Aumento do nº de gânglios linfáticos



www.tuasaude.com/ganglios-linfaticos/

LLA

Inespecífico

Hemograma → valores alterados

- ❖ Série vermelha → anemia normocítica e normocrômica → 51% dos casos de LLA o nível de hemoglobina (Hb) é menor que 7,5g/dl, mas pode apresentar-se entre 7-10g/dl
- ❖ Série branca → leucócitos leucopenia $< 4000/\text{mm}^3$ até a leucocitose $> 100000/\text{mm}^3$
- ❖ Plaquetas → trombocitopenia $< 150000/\text{mm}^3$

LLA

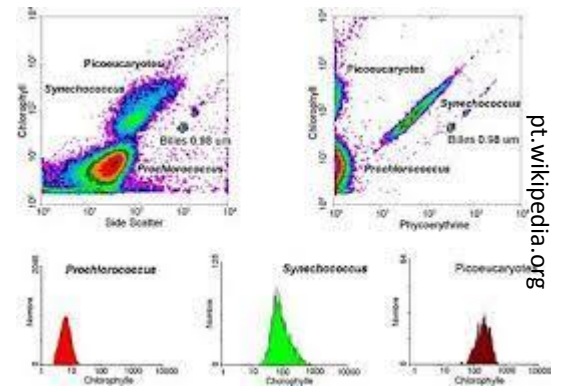
Específico

Mielograma → um número maior ou equivalente a 20% de células imaturas

Imunofenotipagem → Classificar a LLA → linhagem B ou T



https://www.chsp.org.br/?page_id=26



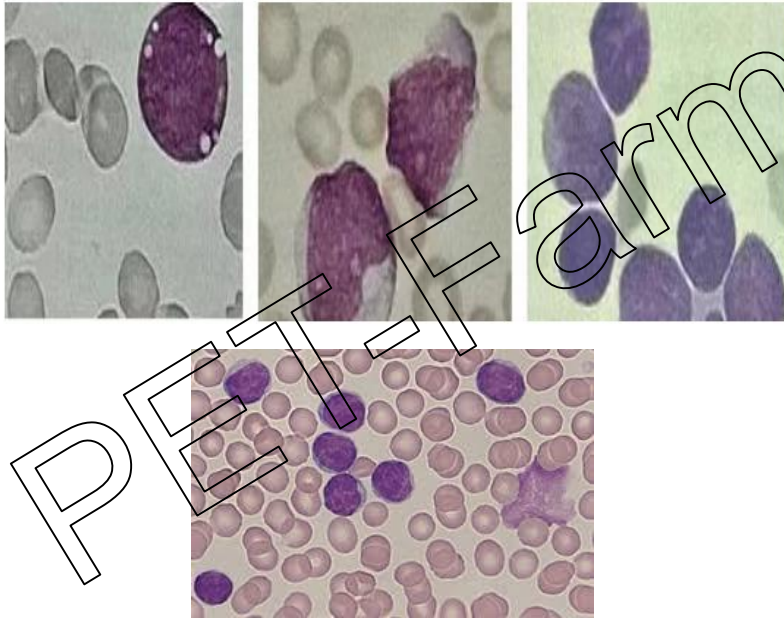
pt.wikipedia.org

Imunofenotipagem das linhagens da LLA

Marcador	Linhagem B			B	Linhagem T		T
	Pró-B	Comum	Pré-B		Pré-T	Intermediário	
HLA-DR	+	+	+	+	+/-	-	-
TdT	+	+	+	+/-	+	+	+
CD19	+	+	+	+	-	-	-
CD22c	-/+	+	+	+	-	-	-
CD10	-	-	-	-/+	-/+	-/+	-/+
CD20	-	-/+	+	+	-	-	-
CD22	-	-	+	-	-	-	-
SmIg	-	-	-	+	-	-	-
CD7	-	-	-	-	+	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+	+
CD3(c)	-	-	-	-	-/+	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	-/+	-
CD3	-	-	-	-	-	-	+
CD4/CD8	-	-	-	-	-	-/+	-

LLA

- ❖ French American British group (FAB) em três subtipos, L1, L2 e L3



Classificação morfológica (FAB) da LLA

Morfologia	L1	L2	L3
Diâmetro e aspecto celular	Baixo e homogêneo	Grande e heterogêneo	Grande e homogêneo
Cromatina	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
Forma do núcleo	Regular com fenda ou indentação	Irregular com fenda ou indentação	Regular, redondo ou oval
Núcleolos	Indistintos ou não visíveis	Múltiplos e proeminentes	Múltiplos e proeminentes
Volume citoplasmático	Escasso	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligeira	Ligeira	Evidente
Vacúolos citoplasmáticos	Variável	Variável	Evidentes

Quimioterapia

- ❖ Tratamento prolongado (2-3 anos)
- ❖ Indução de remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central e manutenção de remissão
- ❖ 5-fluorouracil (5-FU), bussulfano, cisplatina, doxorubicina, etoposídeo, melfalano, metotrexato e vimblastina



br.freepik.com

Imatinibe



eurofarma.com.br

- ❖ Imatinibe → anticorpo monoclonal → inibidor da atividade da proteína BCR-ABL
- ❖ Aprovado como protocolo terapêutico desde 2013
- ❖ Disponível no SUS
- ❖ Preço → 5.000 – 7.000 R\$

Radioterapia

Tisagenlecleucel



Nome comercial: KYMRIAH

Fabricante: Novartis Pharmaceuticals Corporation

Produto de terapia gênica - Terapia de cel. CAR-T

Aprovado pela FDA, UE e ANVISA

Custo do tratamento → R\$ 2,5 milhões

Indicação:

- ❖ Tratamento de pacientes pediátricos e adultos jovens (3-25 anos) com LLA precursora de células B refratária ou em recidiva
- ❖ Pacientes adultos com linfoma de grandes células B recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica

Tisagenlecleucel



Classe terapêutica: antineoplásico

Forma farmacêutica: dispersão

Via de administração: intravenosa

Eliminação: declínio biexponencial no sangue periférico e medula óssea

Tempo de meia vida: 25 dias

Posologia:

- ❖ Igual ou inferior 50 kg → 0,2 a 5 x 10⁶ células T viáveis CAR-positivas/kg de peso corporal
- ❖ Acima de 50 kg: 0,1 a 2,5 x 10⁸ células T viáveis CAR-positivas (não baseadas no peso)

Tisagenlecleucel



pharmaphorum.com

Tabela 1: Avaliação mínima recomendada para determinação de elegibilidade e para o uso clínico de células CAR-T.

Avaliação	Comentário
Exame físico geral	Basal.
Exame neurológico	Basal.
Exames de confirmação da doença (refratariedade/recaída)	Histológico para Linfoma/Mieloma Múltiplo. Imunofenotipagem para Leucemia Linfóide Aguda.
Ecocardiograma	Requer FEVE >40%.
ECG	Basal.
Clearance de creatinina	Requer >30mL/min. Cuidado para paciente com Clearance <60mL/min.
Eletrólitos (Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo)	A aférese para coleta linfocitária pode precipitar distúrbios hidroeletrolíticos. Para avaliação de risco de Síndrome de Lise Tumoral.
Ácido úrico	Para avaliação de risco de Síndrome de Lise Tumoral.
LDH	Para avaliação de risco de Síndrome de Lise Tumoral e carga tumoral.
ALT/AST	Recomenda-se <5 x LSN (exceto se atribuída a infiltração hepática pela doença de base).
Bilirrubina	Recomenda-se BT <2 mg/dL.
Hemograma	Recomenda-se Neutrófilos > 1.000/mm ³ .
Proteína C reativa	Recomendada para avaliar infecção em atividade.
HIV	A positividade contraindica a coleta e processamento celular por alguns fornecedores de produtos CAR-T comerciais.
Hepatite B	A positividade contraindica a coleta e processamento celular por alguns fornecedores de produtos CAR-T comerciais. É recomendado profilaxia contra o vírus da hepatite B para pacientes com sorologia positiva indicando infecção, com ou sem replicação viral, pelo período mínimo de 6 meses. Iniciar antes do condicionamento.
Hepatite C	A positividade contraindica a coleta e processamento celular por alguns fornecedores de produtos CAR-T comerciais.
Sorologia para Chagas	Não contraindica o procedimento. Monitorar.
Sorologia para Citomegalovírus	Não contraindica o procedimento. Monitorar.
HTLV-1	Não contraindica o procedimento. Monitorar.
Teste sorológico para Sífilis	Não contraindica o procedimento. Realizar tratamento previamente ao uso de CAR-T.
Dosagem de imunoglobulinas	Basal

sa → intravenosa
 eve fazer um curto
 os glóbulos brancos
 aracetamol e anti-
 ões à infusão
 ica devem estar
 imado síndrome de
 mento para efeitos

Tisagenlecleucel



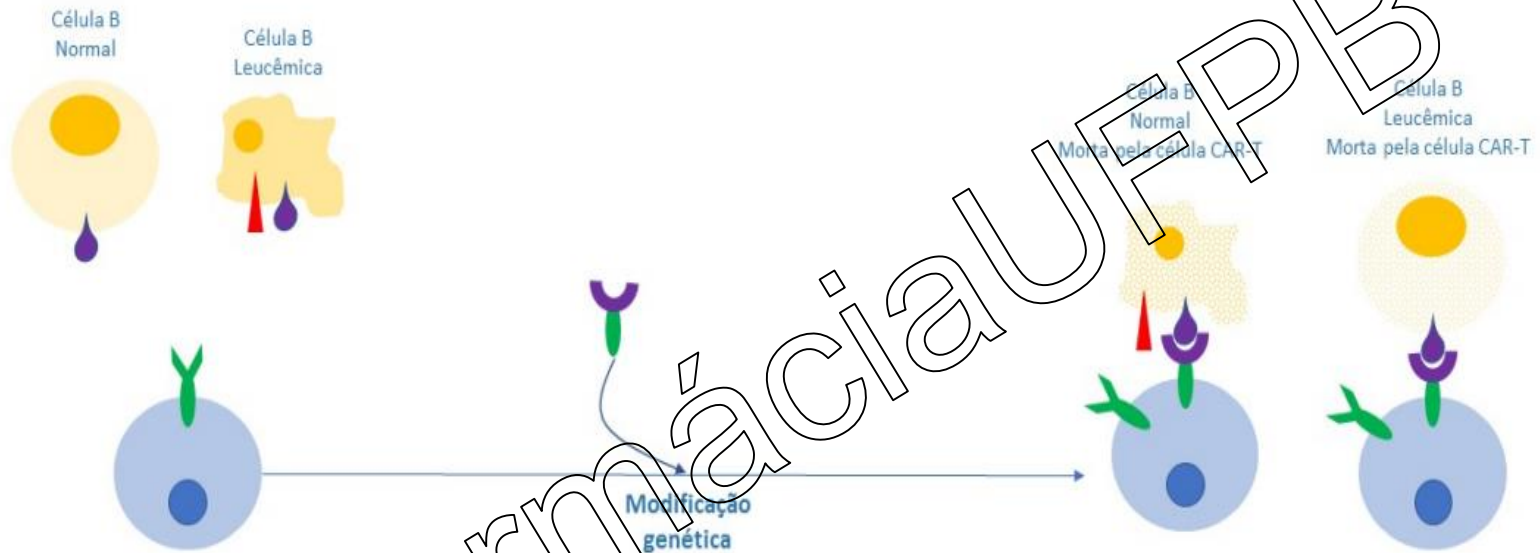
Efeitos adversos

- ❖ Diminuição das plaquetas, hemoglobina, glóbulos brancos
- ❖ Maior susceptibilidade de infecções
- ❖ Síndrome de liberação de citocinas

Contraindicações

- ❖ Gestantes
- ❖ A vacinação com vacinas vivas não é recomendada por pelo menos 6 semanas antes do início do tratamento e durante

Mecanismo de ação



- CD19 (marcador de células B)
- Exemplo de uma proteína alterada na superfície do Linfoma
- Receptor de Antígeno na célula T
- Receptor quimérico de Antígeno na célula T, específico para CD19

O estudo LLA de células B

- ❖ Envolveu 92 pessoas (3-25 anos de idade) → câncer em recidiva ou não responsivo ao tratamento padrão
- ❖ Cerca de 66% dos pacientes tiveram uma resposta completa nos 3 meses após o tratamento
- ❖ Melhor do que os resultados observados com os medicamentos contra o câncer clofarabina, blinatumomab ou uma combinação de clofarabina, ciclofosfamida e etoposídeo
- ❖ Doze meses após o tratamento, a probabilidade de sobrevivência foi de 70%



ictq.com.br/farmacia-clinica

- ❖ O farmacêutico exerce fundamental importância no diagnóstico laboratorial da LLA
- ❖ Além de atuar no controle da doença, a partir da avaliação dos parâmetro laboratoriais que cada paciente apresenta
- ❖ Produção do medicamento Tisagenlecleucel desde que possua especialidade na área
- ❖ Responsável pela farmacovigilância

- ❖ Terapia avançada → ramo da ciência inovador → busca o tratamento de condições raras ou resistentes ao tratamento convencional
- ❖ LLA → câncer que acomete principalmente crianças → o tipo majoritário é de células B
- ❖ O farmacêutico exerce fundamental importância em seu diagnóstico
- ❖ A terapia por células CAR-T é uma forma inovadora de tratamento do câncer, de custo elevado, mas com promissores resultados



MEC
SECRETARIA DE
EDUCAÇÃO SUPERIOR

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial – PET- Farmácia
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Terapia avançada para o tratamento de Leucemia linfoblástica aguda de células B: Tisagenlecleucel

leticiaschmidt99@gmail.com

João Pessoa – PB
2022