



As terapias CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) representam uma revolução no tratamento oncológico, utilizando as próprias células T do paciente, geneticamente modificadas para reconhecer e eliminar células tumorais. Diferentemente de estratégias anteriores da terapia celular como a expansão de Linfócitos Infiltrantes de Tumor (TILs) ou a engenharia de Receptores de Células T (TCRs) endógenos, os CARs oferecem uma vantagem significativa: a capacidade de reconhecer antígenos tumorais de forma independente do Complexo de Histocompatibilidade (MHC), o que supera uma limitação crítica das outras terapias.

## I. ASSISTENCIAL

### 1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Inicialmente aplicada com sucesso em pacientes com leucemias agudas, linfomas não-Hodgkin e mieloma múltiplo, sua aplicação está agora se expandindo para outras indicações, consolidando-se como uma valiosa terapia de resgate. Contudo, a administração dessa modalidade inovadora exige uma ponderação cuidadosa. É imperativo equilibrar a eficácia clínica da terapia com a gestão de suas toxicidades inerentes, garantindo a segurança do paciente e mitigando o impacto significativo em sua qualidade de vida.

No Brasil, temos atualmente três produtos aprovados e comercializados com base em plataformas distintas, mas com princípios operacionais semelhantes: **CARVYKTI® (ciltacabtageno autoleucel)**, **KYMRIAH® (tisagenlecleucel)** e **YESCARTA® (axicabtageno ciloleucel)**.

- **ALOCAÇÃO**

Unidade de Transplante de Medula Óssea

- **TRATAMENTO**

A implementação segura e eficaz dessas terapias no serviço exige uma equipe assistencial multidisciplinar altamente treinada, infraestrutura especializada e sistemas de gestão da qualidade rigorosos, alinhados às melhores práticas internacionais.

### Fase 1: Pré-Tratamento e Seleção do Paciente

Esta é uma etapa crítica que exige uma avaliação exaustiva para garantir a elegibilidade do paciente e otimizar os resultados, conforme detalhado pelas recomendações da EBMT/EHA/JACIE(12).

#### 1.1. Indicações e Critérios de Elegibilidade

A seleção do paciente deve ser guiada pelas indicações aprovadas em bula para cada produto, mas complementada por critérios de elegibilidade globais.

- **CARVYKTI® (ciltacabtageno autoleucel):**
  - **Indicação:** Mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam anteriormente um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38, ou mieloma múltiplo que receberam anteriormente um inibidor de proteassoma e são refratários à lenalidomida.
- **KYMRIAH® (tisagenlecleucel):**
  - **Indicação:** Pacientes pediátricos e adultos jovens (até 25 anos) com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária, em recidiva pós-transplante, ou em 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.
- **YESCARTA® (axicabtageno ciloleucel):**
  - **Indicação:** Linfoma de grandes células B ou linfoma folicular, quando o primeiro tratamento não funcionou ou o câncer retornou dentro de um ano após o primeiro tratamento, OU quando pelo menos dois tipos de tratamento falharam em controlar o câncer. (Inclui Linfoma Difuso de Grandes Células B, Linfoma Mediastinal Primário de Grandes Células B e Linfoma Folicular Transformado).

#### 1.2. Equipe Multidisciplinar e Processo de Decisão

A avaliação e seleção do paciente devem ser realizadas por uma equipe experiente em terapia celular, incluindo:

**Hematologistas/Oncologistas:** Especializados em terapia celular e na patologia específica.

**Enfermeiros Especialistas:** Com treinamento em terapia celular.

**Neurologistas:** Para avaliação e manejo de ICANS.

**Infectologistas:** Para avaliação e manejo de infecções.

**Equipe do Laboratório de Terapia Celular:** Para aférese e manuseio do produto.

**Outros especialistas:** Psicólogos, dentistas, nutricionistas.

A equipe deve discutir cada caso, considerando não apenas a indicação da doença, mas também as comorbidades, status funcional do paciente e risco de toxicidades, priorizando uma avaliação individualizada risco-benefício.(12)

Um check-list detalhado é fundamental para garantir a elegibilidade e segurança do paciente, com base nas recomendações da EBMT/EHA.(12)

- **Performance Status:** ECOG <2, Karnofsky >60% ou Lansky >60% são recomendados
- **Comorbidades e Exames de Triagem:**
  - **Função Cardíaca:** Testes para avaliar a função cardíaca e excluir anormalidades são recomendados. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% ou Biomarcadores cardíacos alterados (troponina, NT-proBNP) são contraindicação relativa.
  - **Função Renal:** Clearance de creatinina >30 ml/min. Clearance <60 ml/min requer atenção especial e possível ajuste de dose para fludarabina/ciclofosfamida. Para administração de Carvykti há uma recomendação de clearance > 40 mL/min.
  - **Função Hepática:** Bilirrubina <34 mmol/l (ou <43 mmol/l com Síndrome de Gilbert). AST/ALT <4 vezes o valor de normalidade.
  - **Função Pulmonar:** Saturação de oxigênio ≥92% em ar ambiente.
- **Doença do Sistema Nervoso Central (SNC):**
  - Embora estudos pivotais tenham excluído pacientes com infiltração de SNC, estudos de vida real tem demonstrado resultados semelhantes nesta população. (13). A recomendação de avaliação com ressonância nuclear magnética, análise de líquido cefalorraquidiano através de punção lombar e eletroencefalograma não são rotineiramente exigidos, exceto em casos com histórico de doença no SNC ou sintomas neurológicos atuais.
- **Status Infecioso:**
  - **Triagem para doenças infecciosas:** sorologias para HIV, HBV, HCV, HTLV-1/2, Sífilis, Chagas devem ser verificadas antes da coleta de linfócitos, conforme diretrizes nacionais.
  - **Infecção Ativa:** é uma contraindicação para coleta de linfócitos e tratamento com células CAR T. Vacinação contra COVID-19 é recomendada antes da admissão para CAR-T
- **Histórico de Transplante:**
  - **Transplante de medula óssea (TMO) alogênico:** Não é contraindicação se o paciente estiver sem imunossupressão e doença do enxerto contra hospedeiro. A coleta de linfócitos deve ser feita 12 semanas após o TMO alogênico.
  - **Carga Tumoral:** Alta carga tumoral é um fator de risco para maior toxicidade e falha de tratamento. Considerar terapia ponte para reduzir a carga tumoral, se aplicável.
  - **Idade:** Não há limite de idade fixo; a decisão deve ser baseada na condição física geral.
  - **Exclusão de Malignidade Ativa:** Exceto câncer de pele não melanoma ou carcinoma in situ.
  - **Testes Laboratoriais Complementares:** Hemograma, bioquímica, fibrinogênio, proteína C reativa, ferritina. Para mulheres em idade fértil, teste de gravidez negativo.

### 1.3. Consentimento Informado Detalhado

- O paciente e seus responsáveis devem receber informações claras e compreensíveis sobre o procedimento, os riscos (síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade, citopenias prolongadas, infecções, malignidades secundárias, impacto na fertilidade), benefícios esperados e a logística complexa envolvida. Enfatizar a natureza da terapia avançada e a necessidade de acompanhamento de longo prazo.

## Fase 2: Coleta de Células e Fabricação

### 2.1. AVALIAÇÃO PRÉ-LEUCAFÉRESE

Esta fase envolve a colaboração estreita entre a equipe clínica, o laboratório de terapia celular e o fabricante, seguindo rigorosos padrões de qualidade.

#### Requisitos de Elegibilidade para Aférese(12):

Contagem Absoluta de Linfócitos:  $\geq 0.2 \times 10^9/L$  recomendada, embora discussão individual pode ser realizada com a equipe da terapia celular para avaliar a possibilidade de coleta.

Hemoglobina >8,0 g/dl e Plaquetas  $>30 \times 10^9/l$  são recomendadas.

Tipo de Terapia	Recomendações	Comentários
<b>Transplante Alogênico de Medula Óssea (Allo-HCT)(12,14)</b>	O paciente deve estar sem imunossupressão e livre de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).	Recomenda-se um mínimo de 12 semanas de intervalo do TMO
<b>Infusão de Linfócitos do Doador (DLI)(12)</b>	Pelo menos 4 semanas.	Um intervalo de 6–8 semanas pode ser mais seguro para excluir qualquer manifestação de DECH.
<b>Quimioterapia em Alta Dose(12,14)</b>	3–4 semanas.	Em geral a recomendação de intervalo de 5 meias vidas de cada medicação.
<b>Terapia Intratecal(12)</b>	1 semana.	—
<b>Drogas citotóxicas/antiproliferativas de ação curta(12,14)</b>	3 dias.	É necessário recuperação das citopenias.
<b>Corticosteroides Sistêmicos(12,14)</b>	Mínimo de 3 dias, idealmente 7 dias.	Dose diária máxima 5 mg de prednisona é aceitável para aférese
<b>Alemtuzumab/ATG(14)</b>	6 meses	-
<b>Bendamustina/ Fludarabina(14)</b>	12 semanas	Estudo mais recente tem sugerido um intervalo de 9 meses para bendamustina(15)
<b>Fator de crescimento(14)</b>	5 dias	A coleta não deve ser mobilizada, uso de fator de crescimento de ação prolongada requer um intervalo de 14 dias(14)

- Sorologias para HIV, HBV, HCV, HTLV-1/2, Sífilis, Chagas colhidas até 7 dias antes da aférese.(16)
- Teste de gravidez negativo, se mulher em idade fértil, até 7 dias antes da aférese. (16)

## 2.2. Leucaférese

**Procedimento:** Processo para coletar as células mononucleares do sangue periférico do paciente. O Hospital Albert Einstein deve seguir protocolos estabelecidos por cada fornecedor para garantir a qualidade e quantidade adequadas de células.

**Contagem celular:** Uma amostra deve ser obtida sob condições assépticas e processada conforme as especificações do fabricante e diretrizes regulatórias para averiguar se atingiu a quantidade de células necessárias para a manufatura de CAR T.

## 2.3. Processo de Fabricação e Controle de Qualidade

**Autólogo:** Os três produtos disponíveis para comercialização no Brasil são terapias autólogas, isto é, são manufaturados a partir dos linfócitos do próprio paciente. A identificação do produto/paciente é crítica em todas as etapas para evitar erros, sendo utilizado no nosso serviço, a nomenclatura ISBT 128 para a sua identificação.

**Modificação Genética:** As células T são geneticamente modificadas ex-vivo por transdução com vetores lentivirais (Carvykti, Kymriah) ou retrovirais (Yescarta) para expressar um CAR específico (anti-BCMA para Carvykti, anti-CD19 para Kymriah e Yescarta).

**Expansão e Criopreservação:** As células são expandidas em cultura, lavadas, formuladas em suspensão e criopreservadas.

**Controle de Qualidade:** O produto passa por testes rigorosos de controle de qualidade, garantindo a identidade das células, a dose terapêutica, a sua potência e esterilidade, além de verificar a segurança do produto, excluindo a presença de contaminantes ou vetor viral no produto destinado a administração.

## 2.4. Logística e Transporte

**Armazenamento:** Todos os produtos comerciais são armazenados em tanques de nitrogênio em fase de vapor ( $\leq -120^{\circ}\text{C}$ ).

**Transporte do Produto:** O produto é transportado em container portátil de nitrogênio em fase vapor, que garanta temperatura ( $\leq -120^{\circ}\text{C}$  dry shipper). A validação do equipamento definirá a estabilidade e o tempo que o produto poderá ser mantido neste container. Recomenda-se após recebimento, transferir o material para um tanque de nitrogênio com adequada monitorização de temperatura.

### 3.1. Confirmação da Disponibilidade do Produto

A infusão de CAR-T deve ser confirmada e o produto deve estar disponível antes de iniciar a quimioterapia linfodepletora.

### 3.2. Terapia Ponte

Utilizada para controlar a doença enquanto o produto CAR-T é fabricado, visando reduzir a carga tumoral e otimizar a eficácia do CAR-T, além de reduzir a imunotoxicidade. A definição do protocolo deve ser individualizada de acordo com status da doença e tratamento prévio.

Pode ser omitida se o tempo de manufatura for curto e a carga da doença baixa.

Tipos: Quimioterapia de alta ou baixa dose, radioterapia, biespecíficos.

Considerar washout de medicações, conforme tabela abaixo:

Tipo de terapia:	Recomendações
Quimioterapia em altas doses	3-4 semanas
Inibidores de tirosina-quinase	3 dias
Terapia intratecal	1 semana
Fármacos citotóxicos/antiproliferativos de ação curta	3 dias
Radioterapia	1 semana (2 semanas para pulmão)

### 3.3. Quimioterapia Linfodepletora

Crucial para criar um ambiente favorável à expansão e persistência das células CAR-T, administrada geralmente na semana anterior à infusão do CAR-T, com pelo menos 2 dias de descanso.

#### Regime Padrão (Fludarabina + Ciclofosfamida):

- **CARVYKTI®:** 300 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida e 30 mg/m<sup>2</sup> de fludarabina, IV, por 3 dias consecutivos. Infusão de CARVYKTI® de 5 a 7 dias após o início.
- **KYMRIAH®:**
  - LLA: Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> (4 dias) e Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> (2 dias). Infusão 2 a 14 dias após.
  - LDGCB e LF: Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> (3 dias) e Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> (3 dias). Infusão 2 a 14 dias (LDGCB) ou 2 a 6 dias (LF) após.
- **YESCARTA®:** 300 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida e 30 mg/m<sup>2</sup> de fludarabina, IV, por 3 dias consecutivos.

#### Regimes Alternativos (Kymriah):

LLA: Citarabina (500 mg/m<sup>2</sup> por 2 dias) e Etoposídeo (150 mg/m<sup>2</sup> por 3 dias).

LDGCB e LF: Bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup> por 2 dias).

**Atrasos:** Se houver atraso significativo na infusão (> 4 semanas com leucócitos > 1.000/μL para Kymriah), a linfodepleção deve ser repetida. Considerar a aptidão do paciente e a exposição prévia à fludarabina.(12,17)

**Adiar linfodepleção:** Se o paciente tiver infecção ativa clinicamente significativa, ou piora de condição clínica como toxicidade cardíaca, toxicidade pulmonar, toxicidades não-hematológicas Grau  $\geq 3$ , ou DECH ativa.(12,17)

### 3.4. Preparo para Infusão

**Pré-Medicações:** Paracetamol (500-1000 mg oral) e Difenidramina (25-50 mg oral/IV, ou equivalente) 30-60 minutos antes da infusão. **Evitar corticosteroides sistêmicos profiláticos**, pois podem interferir na atividade do CAR-T.

#### Descongelamento:

Deve ser feito imediatamente antes do uso.

**CARVYKTI®:** Descongelar a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  (banho-maria ou seco). Infusão deve ser concluída dentro de 2,5 horas. Não agitar, recongelar ou refrigerar o produto descongelado.(18)

**KYMRIAH®:** Descongelar a  $37^{\circ}\text{C}$  (água ou seco). Infusão em até 30 minutos. Não recongelar.(19)

**YESCARTA®:** Descongelar. Infusão em até 30 minutos. Estabilidade após descongelamento é de 3 horas a  $20-25^{\circ}\text{C}$ . Não recongelar.(20)

**Acesso Venoso:** Preferencialmente realizar a infusão em cateter central, garantindo o acesso adequado, evitando a perda do produto.

**Disponibilidade de Tocilizumabe:** Pelo menos duas doses devem estar disponíveis antes da infusão, para tratamento de efeitos adversos ao CAR T.

**Contraindicações antes da infusão:** Infecção ativa, sobrecarga de fluido, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca não controlada, hipotensão necessitando de vasopressores, nova disfunção orgânica  $\geq$  Grau 3.(12)

### 3.5. Infusão das Células CAR-T

**Local:** O tratamento com células CAR T é realizado na unidade de transplante de medula óssea do Hospital Albert Einstein.

**Filtro: NÃO utilizar filtro de depleção leucocitária ou filtros de contenção bacteriana.**

**Técnica:** Infusão intravenosa lenta em bolus.

- Para Kymriah, 10 a 20 mL/minuto.(19)
- Para Yescarta, < 30 minutos.(20)
- Para Carvykti, lavar a linha com solução salina após a infusão.(18)

**Descarte:** A bolsa e equipo devem ser descartados como risco de biossegurança do produto geneticamente modificado, conforme políticas institucionais e regulamentos específicos da CTNBio.(21)

## Fase 4: Pós-Infusão e Manejo de Toxicidades

Esta fase exige monitoramento intensivo e manejo rápido das toxicidades potenciais, sendo fundamental o treinamento de toda equipe envolvida, incluindo o time de resposta rápida e profissionais da terapia intensiva e pronto atendimento.

### 4.1. Monitoramento Hospitalar

**Duração:**

Um monitoramento hospitalar por no mínimo 14 dias na unidade de transplante de medula óssea é recomendado após a infusão. Após a alta, pacientes devem estar a 60 minutos do centro, com cuidador treinado para identificar possíveis efeitos adversos.

**Parâmetros Monitorados:** Sinais vitais, estado neurológico (Score ICE para adultos, CAPD para crianças), estado respiratório, função renal e hepática, eletrólitos, coagulograma, hemograma completo com contagem diferencial, ferritina, PCR, LDH. Testes de citocinas (IL-6) não são rotineiramente realizados na maioria dos centros.(12)

### 4.2. Manejo da Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (22)

- **A SLC é a toxicidade mais comum e potencialmente grave.**

**Sintomas:** Febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), hipotensão, hipóxia, taquicardia, fadiga, dor de cabeça, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia, disfunção orgânica (cardíaca, renal, hepática), com início em geral entre 1-14 dias pós-infusão. São graduados de 1 a 4, tendo diretrizes específicas para cada estágio da SLC.

**Manejo:**

**Suporte:** Antipiréticos, fluidos endovenosos, vasopressores, oxigênio suplementar.

**Tocilizumabe:** 8 mg/kg IV (máx. 800 mg, 12 mg/kg para crianças <30kg). Pode ser repetido. Usado geralmente para SLC Grau 2 ou superior.

**Corticosteroides:** Dexametasona (10-20 mg a cada 6h) se Tocilizumabe falhar ou para SLC grave. Pode ser trocado para Metilprednisolona 1000 mg/dia por 3 dias em casos refratários.

**Outros:** Siltuximab e Anakinra são opções alternativas para SLC refratário.

**Síndrome de Ativação Macrofágica:** Febre persistente apesar de tocilizumabe com organomegalia, citopenias, hiperferritinemia ( $>10.000$  ng/ml), disfunção hepática, coagulopatia. A presença de alta carga tumoral aumenta o risco desta complicação. Pode ser tratado com Anakinra e corticosteroides. Etoposídeo pode ser considerado em casos refratários.

### 4.3. Manejo das Toxicidades Neurológicas (ICANS e Outras)(22,23)

**Sintomas:** Encefalopatia, confusão, delírio, afasia, disgrafia, fala lenta, depressão do nível de consciência, convulsões, parkinsonismo (micrografia, tremor, bradicinesia, rigidez), Síndrome de Guillain-Barré, neuropatia periférica, paralisia de nervos cranianos. Os sintomas têm início tipicamente entre 3-5 dias pós-CAR-T, mas pode ter manifestação tardia ( $>3$  semanas).

- **Manejo:**

**Monitoramento:** ICE score (adultos) e CAPD (crianças) duas vezes ao dia. Monitoramento contínuo por 30 dias após a infusão do CAR T.

**Corticosteroides:** Indicado para ICANS Grau  $\geq 2$  (dexametasona 10 mg a cada 6h). Para Grau 4, metilprednisolona 1000 mg/dia por 3 dias.

**Anticonvulsivantes:** Levetiracetam são utilizados com profilaxia ou como tratamento para ICANS. Benzodiazepínicos são indicados para estado epilético.

#### 4.4. Outras Toxicidades

- **Toxicidade Cardiovascular:** Arritmias, disfunção miocárdica, disfunção ventricular esquerda. Monitoramento com biomarcadores cardíacos, ECG, TTE. Tocilizumabe pode levar à melhora rápida das complicações cardiovasculares.
- **Citopenias Prolongadas e Recorrentes:** Neutropenia (30-38% Grau  $\geq 3$  pós D+28), trombocitopenia (21-29%), anemia (5-17%). É recomendado monitorar hemograma periodicamente, sendo sugerido transfusões de suporte. G-CSF pode ser usado para neutropenia.(24)
- **Infeções Graves:** Risco aumentado, principalmente viral após D+30. Profilaxia (antibacteriana, antifúngica, antiviral) é recomendada até a reconstituição imune. Recomendado vacinação após tratamento com CAR T.(12,25)
- **Hipogamaglobulinemia:** Monitorar níveis de IgG. Reposição com IVIG se  $< 4$  g/l e com infecções sérias/recorrentes. Duração da reposição deve ser guiada pela recuperação de células B funcionais.(25)

#### Critérios de Alta e Monitoramento Ambulatorial

- **Critérios de Alta:** Resolução das toxicidades agudas para Grau  $\leq 1$ , estabilidade clínica, paciente e cuidador aptos para monitoramento ambulatorial.
- **Monitoramento Pós-Alta:** O paciente deve permanecer próximo à unidade hospitalar por um período de 4 semanas após a infusão de CAR T. Um cuidador treinado deve estar continuamente presente.
- **Cartão de Alerta do Paciente:** Fornecer ao paciente cartilhas de CAR T com informações sobre sintomas de toxicidade e quem contatar.

#### Acompanhamento de Longo Prazo

O acompanhamento a longo deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar e é **mandatório por 15 anos** pelas agências regulatórias (EMA, FDA, Anvisa).

- **Frequência:** Mensalmente até 1 ano, semestralmente de 1-2 anos, anualmente de 2-15 anos (em pacientes em remissão).
- **Avaliação de Resposta:** Monitorar a resposta da doença.
- **Recuperação Imunológica:** Avaliar linfócitos B, imunoglobulinas e resposta vacinal.
- **Qualidade de Vida:** Mensurar a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).
- **Malignidades Secundárias:** Acompanhamento vitalício para o surgimento de malignidades secundárias (linfomas de células T, SMD/LMA).
- **Outros Parâmetros:** Autoimunidade, saúde endócrina/reprodutiva/óssea, recuperação neurológica, saúde cardiovascular/respiratória/gastrointestinal/hepática.

## II. Referências

- [1] Zufferey R, Dull T, Mandel RJ, Bukovsky A, Quiroz D, Naldini L, et al. Self-inactivating lentivirus vector for safe and efficient in vivo gene delivery. *J Virol*. 1998 Dec;72(12):9873–80.
- [2] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* [Internet]. 2016 Jun 30;127(26):3321–30. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>
- [3] Zugasti I, Espinosa-Aroca, Lady, Fidyk K, Mulens-Arias V, Diaz-Beya M, Juan M, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2025;10(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02269-w>
- [4] Benmeharek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar;20(6).
- [5] J. SS, R. BM, S. TC, K. WE, Peter B, P. MJ, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 3;380(1):45–56. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>
- [6] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb;378(5):439–48.
- [7] S. NS, L. LF, L. BN, J. LL, B. MD, A. JC, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 27;377(26):2531–44. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>
- [8] Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1;23(1):91–103. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
- [9] Michael W, Javier M, Andre G, L. LF, A. JC, T. HB, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 2;382(14):1331–42. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>
- [10] C. MN, D. AL, Nina S, Deepu M, Jesús B, Sagar L, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 24;384(8):705–16. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>

[11] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* (London, England). 2021 Jul;398(10297):314–24.

[12] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022 Mar;33(3):259–75.

[13] Velasco R, Mussetti A, Villagrán-García M, Sureda A. CAR T-cell-associated neurotoxicity in central nervous system hematologic disease: Is it still a concern? *Front Neurol*. 2023;14:1144414.

[14] Qayed M, McGuirk JP, Myers GD, Parameswaran V, Waller EK, Holman P, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing. *Cytotherapy* [Internet]. 2022 Sep 1;24(9):869–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.05.003>

[15] Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AA, Rejeski K, Kwon M, Jalowiec KA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024 Jan;42(2):205–17.

[16] RESOLUÇÃO RDC Nº 836, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2023 Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. *Diário Of da União* nº 239, 18 dezembro 2023.

[17] Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297–316.

[18] Janssen-Cilag International. Bula de Remédio - CARVYKTI - ciltacabtagene autoleucel.

[19] S.A. NB. Bula de Remédio - KYMRIAH - tisagenlecleucel. 2025.

[20] Ltda. GSF do B. Bula de Remédio - Yescarta - axicabtageno ciloleucel. 2024.

[21] CTNBio CTN de B. Resolução nº 18, de 23 de março de 2018.

[22] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019;25(4):625–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118316914>

[23] Bishop MR. Late complications and long-term care of adult CAR T-cell patients. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2024 Dec;2024(1):109–15.

[24] Rejeski K, Subklewe M, Locke FL. Recognizing, defining, and managing CAR-T hematologic toxicities. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2023 Dec;2023(1):198–208.

[25] Sutherland NM, Zhou B, Zhang L, Ong MS, Hong JS, Pak A, et al. Association of CD19(+)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Feb;155(2):605–15.

<b>Código Documento:</b> CPTW489.1	<b>Elaborador:</b> Andrea Tiemi Kondo Lucila Nassif Kerbauy	<b>Revisor:</b> Fernando Ramos de Mattos	<b>Aprovador:</b> Andrea Maria Novaes Machado	<b>Data de Elaboração:</b> 17/12/2025	<b>Data de Aprovação:</b> 19/12/2025
---------------------------------------	---	---	--	--	---