

CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS



Artigo de Revisão: Uso compassivo e ensaio clínico de células CAR-T

Gil Cunha De Santis

Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

PALAVRAS - CHAVES

Uso compassivo
Ensaio clínico
Terapia celular
Células CAR-T

RESUMO

Há apenas duas maneiras de um paciente obter acesso a tratamento com produto experimental, como as células CAR-T: participar de ensaio clínico ou por uso compassivo. No primeiro caso, o maior beneficiário é a própria sociedade, que poderá dispor de um novo paradigma de tratamento de determinada doença. No segundo, o uso de produto medicinal tem o objetivo assistencial de beneficiar pacientes com condição clínica grave, para a qual existam produtos medicinais aprovados ou que se tenham esgotadas as possibilidades de benefício com as terapias padrão. A terapia com células CAR-T podem se enquadrar num ou noutro tipo de acesso. Uso compassivo não é um tipo específico de pesquisa clínica, não devendo portanto ter seu uso apreciado por comitê de ética em pesquisa, mas sim por comissão de ética médica da instituição onde se dará o tratamento e pela agência reguladora.

INTRODUÇÃO

São dois os caminhos para um paciente obter acesso a produto medicinal (droga, célula ou tecido) de uso experimental (que ainda não teve bem caracterizados os seus benefícios ou os seus riscos, portanto, não aprovado pela agência reguladora para a finalidade pretendida): ensaio clínico ou de programa de acesso expandido, quando se trata de grupo de pacientes, ou de uso compassivo, quando se trata de um único indivíduo(1).

O uso de produtos medicinais em projeto de pesquisa visa a estabelecer a eficácia terapêutica do produto, aprovado ou não para uso comercial, em determinada condição clínica para a qual existe razoável expectativa de que proporcione benefícios. O que se pretende com um estudo clínico, mais do que beneficiar individualmente os participantes da pesquisa, é beneficiar a própria sociedade com a definição de novos paradigmas terapêuticos. Um problema é a relativa escassez de ensaios clínicos disponíveis, além do número limitado de vagas para os participantes em cada estudo. Ademais, os critérios de inclusão dos ensaios clínicos costumam ser rígidos, pois procuram limitar a inclusão de participantes apenas àqueles cujas características que melhor favoreçam obter a resposta à pergunta científica formulada, de modo que comumente excluem, por exemplo, indivíduos nos extremos de idade, pacientes com determinadas comorbidades ou cuja condição clínica muito grave os desqualifique como pretendentes a participar do estudo.

São duas as condições a serem atendidas para o uso compassivo de produto medicinal: doença grave ou incapacitante, com alto risco de morte ou de seqüela, e ausência de tratamento padrão disponível, ou que se considere que este já tenha esgotado as suas possibilidades de proporcionar benefícios. São muitos os exemplos possíveis que atendem a essas duas condições, por exemplo, paciente já submetido a várias linhas de tratamento para o câncer e as chamadas doenças órfãs, cuja raridade praticamente impede a execução de ensaios clínicos controlados. Uso compassivo e uso fora de bula (off-label) não têm exatamente o mesmo significado. No caso de uso off-label, ocorre a indicação de produto medicinal aprovado para uso comercial, indicado, no entanto, para outra condição clínica em que sua eficácia ainda não tenha sido plenamente estabelecida, mas para a qual haja razoável expectativa de benefício para o paciente. O uso compassivo de um produto medicinal é uma prática médica comum (e antiga), decorrente do fato de o produto em questão não estar aprovado por uma agência reguladora governamental para o uso pretendido. Acredita-se que aproximadamente 20% dos medicamentos prescritos no mundo tenham seu uso em caráter compassivo, percentual ainda maior para populações específicas, como crianças, gestantes ou pacientes com infecção pelo HIV ou com câncer(2). Estudo conduzido no M.D. Anderson mostrou que um terço dos pacientes com câncer de mama metastático foram submetidos a tratamento com drogas em uso fora de bula (3). Alguns medicamentos específicos também têm seu uso, na maioria das vezes, em caráter off-label, como o rituximabe, de que 75% das indicações em determinado serviço não constavam da bula (4).

As razões para tal fato na área de oncologia são várias:

1- Multiplicidade de tipos de câncer, cada qual com tratamento

específico.

2-Dificuldade de incluir pacientes em ensaios clínicos controlados, especialmente no Brasil.

3- Ausência de ensaios clínicos controlados, por exemplo, pela raridade do câncer em questão (ex. carcinoma indiferenciado de seios da face-SNUC).

4- Difusão rápida dos resultados de ensaios clínicos internacionais, antes de as agências reguladoras terem tempo de avaliar o novo produto.

5- Grande número de drogas ou produtos postos à disposição a cada ano.

6- Demora da agência reguladora em aprovar o produto.

7- Desinteresse da empresa farmacêutica na busca de aprovação de uso de droga para doença ou condição específica, não constantes da bula, da qual tenha perdido a patente.

Como o uso compassivo tem caráter excepcional e individual, e como não constitui pesquisa clínica, pelo menos no momento em que foi proposto, não é de esperar que seja apreciado por uma comissão de ética em pesquisa, pois a ela não cabe a avaliação da prática médica. No entanto, para que se efetue este tipo de tratamento, é necessária a anuência formal do paciente, ou de seus responsáveis legais, em geral, por meio de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em que constem, além da explicação da falta de alternativa terapêutica para a doença, os benefícios potenciais e os riscos, conhecidos e presumidos, além de aludir à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos não previstos à época de sua administração, especialmente no caso de produto geneticamente modificado. Além disso, deve constar do TCLE a informação de que se trata de tratamento experimental para a doença para o qual foi indicado. Em geral, as bases do uso compassivo de produtos medicinais são estabelecidas em caráter individual, e a responsabilidade de sua indicação recai essencialmente sobre o médico assistente, mas também sobre a instituição que sancionou o uso do produto.

As células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T cell, do inglês chimeric antigen receptor T-cell) têm sido empregadas para o tratamento de pacientes com doença neoplásica grave, em geral, recidivada ou refratária às terapias padrão. A indicação mais comum para esse produto celular são os linfomas B e a leucemia linfóide aguda que expressam o antígeno CD19, o alvo mais frequentemente utilizado. O uso compassivo de células CAR-T tem sua razão de ser, assim como para qualquer tipo de medicamento ou de produto celular. A rigor, não haveria como evitar a aplicação de células CAR-T em caráter compassivo. A implementação de ensaio clínico com esse produto celular implica, quase que inevitavelmente, como “subproduto”, a sua administração fora do contexto do estudo. A principal exigência é de que a sua manufatura esteja de acordo com as normas locais para a confecção de produto celular de terapia avançada. Além disso, a instituição produtora deve ter a licença sanitária para tal atividade. Chegou-se a questionar a pertinência de as agências reguladoras de permitir o uso compassivo de células CAR-T, entretanto, não importa o que as agências permitem ou não, mas de um direito irrevogável dos pacientes de solicitar o tratamento com tal produto.

Uma das questões mais difíceis de pôr em prática é a referente aos critérios institucionais de seleção dos pacientes passíveis de inclusão em programa de acesso expandido ou de uso compassivo, que teriam de favorecer de maneira isonômica os

candidatos que se apresentarem, e de acordo com a capacidade do serviço de atender à demanda. A propósito, os critérios para uso compassivo devem ser mais difíceis de estabelecer do que aqueles de um ensaio clínico, que dependem primordialmente do discernimento dos pesquisadores e do que consideram o necessário para responder à pergunta científica.

Questão também interessante, mas cuja discussão foge ao escopo deste artigo, diz respeito a até que ponto uma modalidade terapêutica existente há uma década é ainda considerada experimental. Ou seja, qual seria a linha divisória entre o que se considera experimental e o plenamente estabelecido? Não há uma resposta clara e única a essa pergunta, mas há quase sempre uma gradação entre um estado e outro. No caso das células CAR-T, foram publicados alguns estudos clínicos que atestam a sua eficácia, o que levou a pelo menos duas das agências reguladoras a aprovar o seu uso (5,6). Outra questão importante a considerar é a possibilidade de ocorrerem ordens judiciais para o uso de produto de células CAR-T, uma vez que esse tipo de tratamento certamente terá os seus benefícios amplamente divulgados, o que, aliás, já vem ocorrendo. Enquanto a agência reguladora não aprovar o produto de células CAR-T no Brasil, seu uso terá de ser classificado como compassivo.

Por fim, apesar de o uso compassivo ter natureza eminentemente assistencial, a divulgação dos resultados de sua aplicação deve ser estimulada, pois as informações de desfecho assim obtidas podem contribuir para a melhor compreensão tanto do seu potencial benefício como dos seus efeitos adversos, o que poderá contribuir para ajustes em eventual projeto de pesquisa clínica ou mesmo na sua aplicação a novos casos de uso compassivo.

Agências reguladoras

Agências reguladoras governamentais promulgaram em seus países as regras para o uso compassivo ou o acesso expandido de produto medicinal. As três agências de que se tratará brevemente aqui são a americana FDA (Food and Drug Administration), a europeia EMA (European Medicines Agency) e, por fim, a brasileira Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

1-FDA

Nos EUA, a apreciação das requisições de produto celular (e de outros tipos de produto medicinal) para uso compassivo é feita pela agência FDA, tanto para uso individual quanto para o acesso expandido para um grupo de pacientes. Essa agência recebe mais de 1.000 solicitações anuais para uso compassivo de algum produto, com aumento ano a ano; por exemplo, no ano de 2014, o número de requisições foi o dobro do verificado em 2005. As requisições, na maioria das vezes, são para uso individual, e tem o seu pleito, a maioria das vezes para uso oncológico, atendido em mais de 99% dos casos (7,8). Quando a requisição é para uso emergencial, a resposta da agência costuma ocorrer em 24 horas. Em caso não emergencial, além da apreciação pela FDA, costuma-se exigir a apreciação pela comissão de ética médica (CEM) da instituição. Entretanto, em maio de 2018, o congresso americano promulgou uma lei (Right to Try Act) que permite ao paciente solicitar uso compassivo de produto que prescinde do trâmite pela FDA, pois a sociedade americana considerou justa a tentativa do indivíduo de obter acesso a produto experimental

sem a intromissão de um agente do estado (9). O objetivo dessa lei é facilitar ao paciente o acesso a medicamento experimental. Nesse caso, também é recomendada a obtenção da anuência da CEM da instituição, apesar de não ser obrigatória, mas a solicitação deve se fundamentar pelo menos em estudo clínico de fase I (10). A anuência da CEM institucional deve, sempre que possível, ser obtida, afinal, a instituição pode constar da cadeia de responsabilidades em eventual ação judicial, portanto, ela teria o direito de opinar a respeito do tratamento proposto e executado em suas dependências. Ademais, o médico solicitante pode desconhecer a existência de ensaio clínico aberto e não ter conhecimento de todas as alternativas terapêuticas aprovadas e disponíveis, que lhe podem ser, desta forma, reveladas pela referida comissão. A CEM pode ainda nomear um representante, em geral especialista na doença para a qual se pretende usar o produto, para analisar o caso e emitir um parecer consubstanciado a fim de embasar a sua decisão.

Os críticos da lei Right to Try temem que a sua implementação possa desestimular os pacientes de participar de ensaios clínicos, até porque poderiam ser alocados no grupo controle que recebe o placebo, além da carga de atribuições a eles impostas (exames e retornos para atender às necessidades do estudo), e a indústria farmacêutica de os patrocinar (9). Outra preocupação diz respeito aos riscos para o paciente que o uso de produto experimental poderia acarretar, pois a requisição de uso não teria passado pelo crivo da agência, que conta em seus quadros com profissionais qualificados para analisar cada caso. Ademais, o médico assistente não teria o compromisso de informar à agência os eventuais efeitos adversos relacionados ao uso do produto.

2-EMA

Na Europa, a agência EMA também tem a atribuição de avaliar as requisições de uso compassivo de produto experimental, entretanto, cada estado-membro dispõe de seu próprio sistema para lidar com essa questão, mais ou menos liberais (11,12).

As regras gerais incluem a obrigatoriedade de o médico solicitante do tratamento contatar a autoridade responsável para obter a autorização de uso do produto. Uma vez aceita a solicitação, o médico deve manter os registros do caso, em que se incluem os eventuais efeitos adversos secundários ao tratamento experimental. Além do mais, caberia ao médico assistente verificar a existência de ensaio clínico aberto em que o paciente pudesse ser incluído. Quando o produto medicinal em questão já tiver sido aprovado para uso em ensaio clínico por comitê de ética em pesquisa, seu uso em caráter compassivo costuma ser mais fácil de justificar. Essa abordagem nos parece razoável, pois aumentaria a segurança do processo. A EMA tem constituída uma comissão que trata desse assunto, denominada Committee for Medicinal Products for Human Use (13), que pode fornecer as recomendações sobre uso compassivo de produtos para todos os países da União Europeia, inclusive com sugestões de que tipo de pacientes poderiam se beneficiar desse tipo de tratamento. Nos países europeus onde há regulação local sobre esse tipo de tratamento, a proposta terapêutica não é apreciada por comissão de ética em pesquisa, mas sim de ética médica ou por entidade de representantes de especialistas na área.

3-ANVISA

No Brasil, a regulamentação para o uso de produtos em uso compassivo foi promulgada pela Anvisa em 2013 (14). Originalmente, o entendimento era que a resolução tratava de uso compassivo exclusivamente de medicamentos, do qual estavam, portanto, excluídos os casos de uso de produto celular, como, inclusive, sugere o trecho “Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo”. Mais recentemente, a Anvisa resolveu, de moto próprio, ampliar a abrangência da referida RDC para os produtos de terapia celular avançada, como, por exemplo, produto de células CAR-T, pois passou a considerar esse produto como medicamento.

O artigo 6 da RDC determina ainda que “Deverá ser garantido o fornecimento do medicamento autorizado nos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo nos casos de doenças crônicas enquanto houver benefício ao paciente, a critério médico”, imposição que pode ter o condão de inibir a adesão das empresas farmacêuticas ou das instituições que manufaturam produtos celulares a programas de acesso expandido ou de uso compassivo. Outro fator limitante é o artigo 12 da RDC, que determina que a solicitação do produto deve basear-se em “estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído para a mesma indicação solicitada para os pacientes”, requisito mais restritivo que aqueles impostos, por exemplo, pelo FDA e pelo Parlamento Europeu (15) Mais um aspecto significativo da RDC em questão é a ausência de menção a prazos a cumprir pela agência reguladora, nem mesmo em caso de tratamento emergencial, no qual seria de esperar resposta de grande celeridade. A agência distribuiu incumbências às outras partes interessadas, mas quase nenhuma a si mesma.

CONCLUSÃO

As duas maneiras de obter acesso a produto celular experimental, como as células CAR-T são o ensaio clínico e o uso compassivo, nos quais os objetivos são diferentes. O primeiro visa a estabelecer novos paradigmas de tratamento de uma doença, enquanto o segundo visa a tratar pacientes específicos que têm doença grave, sem a expectativa de obter seu controle com a terapia padrão. No Brasil, para as terapias celulares avançadas tanto projetos de ensaio clínico quanto de uso compassivo de células CAR-T requerem tramitação pela agência reguladora (Anvisa), a fim de que se avalie a sua pertinência. No caso de ensaio clínico em humanos, além de apreciação pela agência reguladora, o projeto também deve ser submetido a avaliação ética pelo sistema CEP/CONEP. A obtenção de TCLE do paciente é considerada obrigatória também para o uso compassivo.

REFERÊNCIAS

1. De Santis GC, Ubiali EM, Covas DT. Compassionate use of cell products. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(2):144-5.

2. Lerosse R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):505-12.
3. Dean-Colombo W, Fang S, SmithWet al (2009). Off-label drug use in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 27[15 suppl]:abstract 1016.
4. Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience. *Am J Manag Care* 2003 May;9(5):393-400; quiz 401-2.
5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB et al. Axicabtagene CiloleuceL CART-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531-44.
6. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleuceL in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
7. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Khozin S, Moscicki R. Expanded Access of Investigational Drugs: The Experience of the Center of Drug Evaluation and Research Over a 10-Year Period. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(6):705-9.
8. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Lowy N. Ten-Year Experience for the Center for Drug Evaluation and Research, Part 2: FDA's Role in Ensuring Patient Safety. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(2):246-249.
9. Chapman CR, Eckman J, Bateman-House AS. Oversight of Right-to-Try and Expanded Access Requests for Off-Trial Access to Investigational Drugs. *Ethics Hum Res*. 2020 Jan;42(1):2-13. doi: 10.1002/eahr.500038.
10. Borysowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med*. 2019;65:12-6. doi: 10.1016/j.ejim.2019.04.008.
11. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):244-54.
12. Borysowski J, Górski A. Ethics framework for treatment use of investigational drugs. *BMC Med Ethics*. 2020 Nov 18;21(1):116. doi: 10.1186/s12910-020-00560-9.
13. European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use). Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) no 726/2004 Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RDC) n. 38, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.
15. Regulation (EC) no 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. 2004. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004R0726>