

DIVERSIDADE ÉTNICA DE CANDIDATOS A DOAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA E OS DESAFIOS PÓS PANDEMIA DA COVID-19

AF Ramos, A Geraldo

Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Itajaí, SC, Brasil

Introdução: O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) permite a substituição de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) doentes, ou deficitárias, por HSCs de um doador saudável. Aproximadamente 70% dos pacientes que necessitam de um transplante de células-tronco hematopoiéticas não possuem doadores compatíveis na família, necessitando de doadores voluntários não conhecidos. O sucesso do TCTH é condicionado à compatibilidade entre genes do tipo HLA. No Brasil, país com alta taxa de miscigenação, a probabilidade de se encontrar um doador compatível fora do núcleo familiar, é de 64% na fase final do processo. Sabendo-se disso e com a intenção de reunir informações sobre os doadores voluntários de medula óssea para transplante, foi criado no Brasil, o Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), que reúne mais de 5,2 milhões de doadores cadastrados. **Objetivos:** Mapear a diversidade étnica dos candidatos a doação de medula óssea cadastrados no sistema REDOME e elucidar os desafios que o TCTH enfrenta com a pandemia da Covid-19. **Materiais e métodos:** Levantamento de dados previamente disponibilizados no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea, considerando, em números absolutos e percentuais, o perfil étnico e demográfico de candidatos a doação de medula óssea no período de 2013 a 2020, no Brasil, além de abordar a importância da manutenção do cadastro de doadores e o enfrentamento da Covid-19 no transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Resultados:** Até o ano de 2020, totalizaram-se 5.304.714 doadores cadastrados no REDOME, um aumento de 163,4%, quando comparado ao ano de 2013, nos cadastros de doadores voluntários, o que representa uma média anual de 280 mil novos registros. Quando observado a distribuição de doadores e receptores por regiões do Brasil, nota-se que a maior demanda provém da região Sudeste (56%) e não consegue ser suprida pela concentração de 44% de doadores na mesma região, diferentemente da região Norte, que compõe 5% dos receptores, sendo a região com menor centralização, e 7% dos doadores. Ao observar a etnicidade dos doadores, 54,21% se autodeclararam brancos, já os receptores ocupam uma porcentagem de 65,09%. **Discussão:** A partir dos resultados, é evidenciado que, apesar de um número razoável de doadores já exista, as campanhas de captação de novos doadores devem ser focadas em doadores geneticamente diferenciados e na manutenção de dados dos já cadastrados. No presente cenário brasileiro, o TCTH enfrenta um novo desafio: a pandemia da Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus (SARS-Cov-2), desencadeou uma preocupação mundial quanto à redução do número de doadores de sangue e manutenção dos estoques de sangue, principalmente devido às medidas de distanciamento social recomendadas pela OMS. Dentre as estratégias observadas para reorganizar a rede assistencial visando a absorver o aumento da demanda hospitalar destacaram-se: a mudança da rotina hospitalar, com



adiamento de procedimentos e internações eletivas e mudança de perfil, para a realocação e destinação exclusiva de leitos para internação de pacientes com Covid-19, evidenciado através da redução de 21,38% dos novos cadastros. **Conclusão:** o Brasil não apresenta um cenário favorável aos pacientes que esperam pelo procedimento, sendo crucial a mobilização dos diversos setores de saúde, ainda sendo perceptível como a pandemia da Covid-19 afetou o cadastramento de novos voluntários, assim como a realização dos procedimentos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.431>

DOSAGEM DE CÉLULAS NK NO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO

M Saldanha, S Moreira, APM Costa, LE Cruz, MH Nicola, JJDS Machado

Cryopraxis Criobiologia Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil



As células *Natural Killer* (NK) têm um papel definido na imunidade inata e adaptativa. São os linfócitos que primeiro se reconstituem após o transplante de células hematopoéticas, desempenhando um papel na proteção contra a recaída precoce. Para pacientes pediátricos e adultos, o transplante de sangue do cordão umbilical (SCU) é uma opção terapêutica para uma variedade de doenças hematológicas, genéticas e metabólicas. Estudos clínicos em andamento avaliam o uso das células NK na imunoterapia contra o câncer e tratamento da Covid-19. A quantificação das células NK no sangue de cordão umbilical não é realizada de rotina como um fator de qualificação do produto. O conhecimento da curva de normalidade deste tipo celular no sangue de cordão permitirá o avanço em sua aplicação. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo determinar o percentual de células NK presentes no SCUP para retratar a composição celular e avaliar a possível correlação entre algumas características do parto e tipos celulares presentes no sangue de cordão. **Material e métodos:** Estudo observacional descritivo retrospectivo, do banco de dados de centro de processamento celular de sangue de cordão umbilical e placentário privado, no período 15 meses. Foram analisadas 829 USCUP de doadoras saudáveis. O SCUP foi submetido a determinação do volume coletado, hemograma automatizado e processamento para a obtenção de células nucleadas totais. Após o processamento as células foram analisadas quanto a viabilidade celular (método de exclusão do azul de Trypan). O percentual de células mononucleares e CD34+ viáveis foram quantificadas por citometria de fluxo (ISHAGE) e pelo corante 7AAD. A quantificação das células NK foi feita por citometria de fluxo segundo o método de ISHAGE usando marcadores CD16 e CD56. **Resultado:** A análise das 829 USCUP mostrou que a média de volume colhido foi de 79 mL, a média de células nucleadas totais viáveis de $9,2 \times 10^8 \pm 4,6$; o percentual de células CD34+ viáveis de $0,28 \pm 0,14$; o percentual de células mononucleares 84 ± 7 , enquanto a média percentual das células NK foi de 14 ± 8 . O percentual de células NK apresentou uma fraca correlação com os demais parâmetros analisados: idade gestacional, tipo

de parto, percentual de células mononucleares e CD34⁺ viáveis. **Discussão:** O sangue do cordão umbilical oferece vantagens únicas, muitas das quais são diretamente aplicáveis à alorreatividade dirigida pelas células NK. A imunoterapia baseada nas células NK derivadas de SCU tem se mostrado como um tratamento promissor, assim como o grande potencial para sua expansão *in vitro*. Alguns autores já demonstraram que as células NK expandidas possuem alta atividade antitumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Além disso, SCUP contém populações de células que representam progenitores de células NK presentes em números muito pequenos no sangue periférico. O resultado da quantificação das células NK no SCUP confirma os achados anteriores. Sua concentração é uma variável independente e não correlacionada com a concentração das células CD 34⁺, tipo de parto ou idade gestacional. Um possível produto de terapia avançada produzido a partir de células NK derivado de SCUP, com potencial aplicação autóloga ou alogênica “pronto para uso” na imunoterapia celular anticâncer, é uma opção promissora. A quantificação destas células no SCU armazenado deve ser considerada como mais um dos controles de qualidade do material para um possível uso futuro em terapias avançadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.432>

EFFICACY AND SAFETY OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL (CILTA-CEL), A BCMA-DIRECTED CAR-T CELL THERAPY, IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA (MM) AFTER 1–3 PRIOR LINES OF THERAPY: CARTITUDE-2 PHASE 2 STUDY

ME Agha^a, AD Cohen^b, D Madduri^c,
YC Cohen^d, M Delforge^e, J Hillengass^f,
H Goldschmidt^g, K Weisel^h, M Raab^{g,h},
C Scheidⁱ, JM Schecter^j, KC Braganca^j,
H Varsos^j, L Wang^j, M Vogel^k,
MJ Carrasco-Alfonso^l, M Akram^l, X Wu^l,
T Nesheiwat^l, H Einsele^m

^aUPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, United States

^bAbramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

^cMount Sinai Medical Center, New York, United States

^dTel- Aviv Sourasky (Ichilov) Medical Center, and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

^eUniversitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium

^fRoswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, United States

^gUniversity Hospital Heidelberg, Internal Medicine V and National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany

^hUniversity Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ⁱUniversity of Cologne, Cologne, Germany

^jJanssen R&D, Raritan, United States

^kJanssen Global Services, LLC, Raritan, United States

^lLegend Biotech USA, Inc, Piscataway, United States

^mUniversitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Germany

Objectives: Cilta-cel is a CAR-T cell therapy that expresses 2 BCMA-targeting single-domain antibodies, designed to confer avidity. In the multicohort, phase 2 CARTITUDE-2 study (NCT04133636), the safety and efficacy of cilta-cel in various clinical settings and suitability of outpatient administration was explored in patients with multiple myeloma. **Material and methods:** Patients enrolled in Cohort A had progressive MM after 1–3 prior lines of therapy (LOT), including a proteasome inhibitor (PI) and immunomodulatory drug (IMiD), were lenalidomide refractory, and were naïve to BCMA-targeting agents. A single cilta-cel infusion (target dose: 0.75×10^6 CAR+ viable T cells/kg) was given 5–7 days after start of lymphodepletion (daily cyclophosphamide [300 mg/m²] and fludarabine [30 mg/m²] for 3 days). The primary outcome was minimal residual disease (MRD) 10-5 negativity. Secondary outcomes were response rates (per IMWG criteria) and safety (per CTCAE; CRS and ICANS by ASTCT). **Results:** As of the February 2021 data cutoff (median follow-up: 5.8 months [2.5–9.8]), 20 patients (65% male; median age 60 years [38–75]) received cilta-cel; 1 patient was treated in an outpatient setting. Patients (n = 12: <3 prior LOT; n = 8: 3 prior LOT) received a median of 2 (1–3) prior LOT. All patients were exposed to PI, IMiD, and dexamethasone, 95% to alkylating agents, and 65% to daratumumab. The majority (95%) were refractory to the last LOT; 40% were triple-class refractory. Overall response rate was 95% (95% CI: 75–100), 75% (95% CI: 51–91) achieved stringent CR/CR, and 85% (95% CI: 62–97) achieved ≥VGPR. Median time to first response was 1.0 month (0.7–3.3); median time to best response was 1.9 month (0.9–5.1). Median duration of response was not reached. All patients (n = 4) with MRD-evaluable samples at 10-5 at data cutoff were MRD-negative. Hematologic AEs ≥20% were neutropenia (95%; grade 3/4: 90%), thrombocytopenia (80%; grade 3/4: 35%), anemia (65%; grade 3/4: 40%), lymphopenia (60%; grade 3/4: 55%), and leukopenia (55%; all grade 3/4). 85% of patients had CRS; 10% were grade 3/4. Median time to CRS onset was 7 days (5–9), with a median duration of 3.5 days (2–11). CAR-T cell neurotoxicity occurred in 20% of patients (all grade 1/2). Three patients had ICANS (n = 1: grade 1; n = 2: grade 2); median time to onset was 8 days (7–11) and median duration was 2 days (1–2). One patient had grade 2 facial paralysis; time to onset was 29 days with a duration of 51 days. One death occurred due to Covid-19 (assessed as treatment-related by investigator). The safety profile was manageable in the patient who was treated in an outpatient setting. **Discussion:** Updated efficacy and safety findings will inform suitability of outpatient treatment in this and other cohorts of CARTITUDE-2 as well as the CARTITUDE-4 study. **Conclusion:** A single cilta-cel infusion at the recommended phase 2 dose led to early and deep responses with a manageable safety profile in patients with MM who had 1–3 prior LOT.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.433>

