

FAPESP (2013/08135-2, 2019/18672-1, 2019/18702-8 and 2020/02043-2) and CNPq (442484/2020-8).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.438>

ESTRUTURAÇÃO DE UMA PLATAFORMA BRASILEIRA DE MANUFATURA DE PRODUTO CELULAR AVANÇADO PARA USO EM CENÁRIO CLÍNICO

SR Caruso^a, TR Fernandes^a, RMF Bolzoni^a, A Mizukami^a, MSA Neto^a, PVB Palma^a, CCO Bonaldo^a, MD Orellana^a, DT Covas^{a,b}, RLG Cunha^{a,b}, GC Santis^a

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

O Hemocentro de Ribeirão Preto possui longa experiência na manufatura de células em Terapia Celular, através de uma infraestrutura com padrão de boas práticas que segue os critérios exigidos pela regulamentação brasileira. Recentemente, o Hemocentro expandiu seu foco para a produção de células T geneticamente modificadas (células CAR-T), através da validação do processo de manufatura de células CAR-T anti-CD19. **Objetivo:** Demonstrar a estruturação e validação de uma plataforma brasileira para a manufatura de células CAR-T anti-CD19 no cenário brasileiro. **Material e métodos:** Para a estruturação da plataforma, uma linha de cuidados foi estabelecida em 04 etapas de acordo com o processo de manufatura. A etapa um, consistiu na coleta de leucócitos totais em sangue periférico por procedimento de aférese seguida de isolamento das células mononucleares (CMN) por meio de Ficoll Hypaque e, posteriormente, congeladas para permanência em estoque até o momento do processamento. Na etapa dois, as CMN foram descongeladas para a depleção de monócitos após o qual, as células-T foram ativadas por meio de Dynabeads CD3/CD28. Na etapa três (24 horas após a etapa dois), as células-T foram transduzidas com vetor lentiviral e expandidas em meio AIMV (com 5% de soro humano AB e IL-2) por aproximadamente 8 a 11 dias. A última etapa, consistiu na execução dos seguintes testes de liberação e controle de qualidade: identidade/pureza, teste funcional/potência, análise microbiológica, análise do nível de endotoxinas bacterianas, teste para detecção de Mycoplasma, análise citogenética, viabilidade e contagem de beads residuais. **Resultados:** Até o momento, foram produzidos 11 lotes de células CAR-T que foram expandidas até atingir a dose mínima de 1,0 x 10⁶ CAR-T/kg de peso do paciente e, após criopreservadas em bolsas. A mediana do perfil imunofenotípico dos 11 lotes de células CAR-T produzidos foi CD3 94,25%, CD4 38,1%, CD8 56,82%, CD16/56 2%, CD45/14 0,2%, CD19 0,2% e a % de CAR-CD19+ 35,8%. Em todos os lotes de células CAR-T produzidas houve lise das células alvos CD19+ evidenciado através de teste de potência. Os ensaios de liberação e do controle de qualidade da etapa 04 mostraram-se todos



adequados para qualificar o produto final como apto para o uso clínico. Os lotes de células CAR-T apresentaram uma mediana de viabilidade de 91,81%. A contagem de beads residuais em todos os lotes foi inferior a 100 beads para cada 3x10⁶ células. **Discussão:** Todos os lotes de células CAR-T CD19+ apresentaram-se com perfil imunofenotípico, atividade funcional, ensaios de controle de qualidade e com critérios de aceitação adequados dentro dos padrões GMP e da RDC ANVISA 508 de 2021. Dentre os 11 lotes produzidos, três foram utilizados em cenário clínico em tratamento compassivo de pacientes portadores de linfoma não-hodgkin de células B com níveis aceitáveis de toxicidade pós-infusão. **Conclusão:** A plataforma de manufatura de células CAR-T desenvolvida em Ribeirão Preto mostrou-se viável, segura e adequada para uso clínico em cenário brasileiro. O desenvolvimento de uma estrutura nacional tem o potencial de impactar o avanço científico da terapia celular avançada brasileira e, além disso, permitir maior acesso dos pacientes a esta terapia que é reconhecidamente de altíssimo custo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.439>

EXPERIÊNCIA COM REGIMES DE CONDICIONAMENTO SUGERIDOS PELO GRUPO DE ESTUDOS DE LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA INFANTIL (GELMAI)

CNM Breviglieri, RV Gouveia, VC Ginani, CMCZ Oliveira, LDS Domingues, MGM Alves, G Zamperlini, PAM Soriano, JF Marques, A Seber

Equipe Onco-TMO em Pediatria, Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A sobrevida das crianças com LMA submetidas a TCTH no Brasil entre 2008 e 2012 foi de 47%. O GELMAI está iniciando protocolo prospectivo com indução com baixas doses de quimioterapia para reduzir a mortalidade precoce. TCTH será indicado segundo características citogenéticas/moleculares e resposta da doença aos dois primeiros ciclos indutórios. **Objetivo:** Descrever a experiência do nosso grupo com as estratégias de TCTH adotadas pelo protocolo GELMAI. **Método:** Os regimes de condicionamento e a profilaxia de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) seguiram orientações do protocolo. A sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Entre 2016 e 2021, 11 crianças com LMA foram transplantadas com os regimes de condicionamento recomendados no GELMAI, 4 meninas e mediana de idade de 3 anos. A mediana do tempo do diagnóstico da LMA para o TCTH foi de 162 dias, e da indicação do TCTH até sua realização foi de 60 dias. Ao TCTH, 5 tinham doença refratária, 4 estavam em 2ª remissão e 2 em 1ª remissão. A maior parte dos TCTH foram haploidênticos (82%). Cinco foram condicionados com FLAMSA (45%) e 5 com busulfano, fludarabina e melfalano (45%) e um com busulfano, ciclofosfamida e melfalano (9%). Seis pacientes receberam células hematopoiéticas de medula óssea (54%). Todos receberam a profilaxia de DECH prevista pelo protocolo. Todos tiveram enxertia. Cinco crianças (46%) receberam infusão de linfócitos do doador (DLI)

