

diversas faixas etárias num tratamento bastante específico, neste interim vale ressaltar que a adolescência é marcada por diversas problemáticas internas que se intensificam quando passadas por um tratamento bastante agressivo. Outrossim, a abordagem tende a ser diferenciada para este público-alvo requerendo observação e táticas de abordagem diferenciadas sobrecarregando emocionalmente e intelectualmente o(a) enfermeiro(a) assistencial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.502>

THE DEFIFRANCE REGISTRY STUDY: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DEFIBROTIDE IN PATIENTS WITH VENOCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME FOLLOWING CHEMOTHERAPY

I Yakoub-Agha^a, D Blaise^b, J Dalle^c,
S Labopin Md, Chantepie^e, J Pong^f,
N Dronamraju^g, F Duchene^h, M Mohty^d

^a Centre Hospitalier Universitaire [CHU] de Lille, Université Lille, Institut national de la santé et de la recherche médicale [INSERM U1286], Lille, France

^b Institut Paoli-Calmettes, Aix Marseille Univ, Centre national de la recherche scientifique [CNRS], INSERM, Cancer Research Center of Marseille [CRCMMarseille], France

^c Hôpital Robert-Debré, Groupes hospitalo-universitaires [GHU] de l'Assistance publique – hôpitaux de Paris [APHP] Nord and Université of Paris, Paris, France

^d Hôpital St Antoine, Sorbonne University, INSERM Unite mixte de recherche scientifique [UMRs] Paris, France

^e Institut d'Hématologie de Basse Normandie, Caen, France

^f Jazz Pharmaceuticals, Oxford, United Kingdom

^g Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, United States

^h Jazz Pharmaceuticals, Lyon, France

Objectives: Venocclusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) is a potentially life-threatening complication of haematopoietic cell transplantation (HCT) that can also occur after high-dose chemotherapy. Defibrotide is approved in Brazil and the US for treatment of VOD/SOS with renal or pulmonary dysfunction post-HCT in adult and paediatric patients (pts), and in the EU for treatment of severe hepatic VOD/SOS post-HCT in pts aged >1 month. This analysis presents outcomes in pts who received defibrotide treatment for VOD/SOS post-chemotherapy from the DEFIFrance registry study. **Material and methods:** This post-marketing registry study collected retrospective and prospective real-world data on pts receiving defibrotide at 53 HCT centres in France. VOD/SOS diagnosis was per the investigator's typical clinical practice. Disease severity was categorised using adult EBMT severity criteria in adults; paediatric pts (<18 years) were retrospectively/prospectively categorised using paediatric EBMT severity criteria. Survival and complete response

(CR; total serum bilirubin < 2 mg/dL and multiorgan failure [MOF] resolution per investigator's assessment) rates by Day 100 post-VOD/SOS diagnosis were calculated. Treatment-emergent serious adverse events (TESAEs) of interest were haemorrhage, coagulopathy, injection-site reactions, infections, and thromboembolic events, irrespective of relationship to treatment. **Results:** Overall, 46 pts (19 [41%] paediatric and 27 [59%] adults) received defibrotide for VOD/SOS post-chemotherapy. Median age was 5.8 years (range: 2, 17) in paediatric pts and 56.6 years (range: 18, 72) in adults. Paediatric pts were more likely than adults to have a primary diagnosis of ALL (paediatric: 53%; adult: 22%) or neuroblastoma/solid tumour (32%; 0%), while AML (11%; 63%) was more common in adults. Paediatric pts were less likely to have prior exposure to gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin (11% and 0%, respectively) than adults (41% and 15%). VOD/SOS was severe/very severe in all paediatric pts and 22 (81%) adults. MOF was present in 5 (26%) paediatric pts and 10 (37%) adults, including renal failure (paediatric: 60%; adult: 70%), respiratory failure (100%; 80%), and cerebral failure (20%; 70%). By Day 100 post-VOD/SOS diagnosis, the Kaplan-Meier (KM)–estimated survival rate was 74% in paediatric pts and 37% in adults, and the CR rate was 68% in paediatric pts and 37% in adults. Of 5 paediatric pts who died within 100 days of VOD/SOS diagnosis, all 5 had very severe VOD/SOS (4 with MOF). Of 17 adults who had died by Day 100, 10 had very severe VOD/SOS (9 with MOF). By Day 100, 2 paediatric pts and 6 adults had died due to relapse/progressive disease and there were no VOD/SOS-related deaths. TESAEs of interest occurred in 15% of pts with VOD/SOS post-chemotherapy (paediatric: 11%; adult: 19%), including infection and haemorrhage (each 9% in the overall group). **Discussion:** In this real-world DEFIFrance study, the majority of pts who received defibrotide for VOD/SOS post-chemotherapy had severe/very severe VOD/SOS and a notable proportion had MOF, indicating advanced disease in this pt population. **Conclusion:** These data indicate that VOD/SOS is a concern outside the HCT setting and suggest a need for continuous vigilance for signs and symptoms of VOD/SOS among those monitoring pts after chemotherapy, to facilitate earlier diagnosis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.503>

ESTUDO FENOTÍPICO E FUNCIONAL DE QUERATINÓCITOS EXPOSTOS AO SORO DE PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

DC Zanin-Silva^{a,b}, GA Públio^c, NCD Santos^d,
M Santana-Gonçalves^{b,e}, KCR Malmegrim^f,
MC Oliveira^{b,g}

^a Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^f Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^g Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune caracterizada por fibrose da pele e de órgãos internos, desregulação imunológica e vasculopatia. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) tem sido investigado como opção de tratamento para pacientes com formas graves e progressivas de ES. Embora os pacientes apresentem significativa melhora clínica e histopatológica da fibrose cutânea após o transplante, pouco se sabe sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no procedimento, especialmente sobre o eixo inflamação-fibrose. Assim, o objetivo do presente trabalho é determinar como o TACTH em pacientes com ES afeta o fenótipo e a funcionalidade de queratinócitos (células diretamente envolvidas no eixo patológico inflamação-fibrose) e como essas alterações se associam com o quadro clínico dos pacientes. Este estudo tem desenho longitudinal-retrospectivo e incluirá análises sorológicas (por ELISA e Multiplex) e de expressão gênica em biópsias de pele de pacientes com ES submetidos ao TACTH na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HCFMRP-USP. Dados clínicos serão colhidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes. Em laboratório, a linhagem celular de queratinócitos humanos HaCaT será exposta ao soro de pacientes pré e pós TACTH, e analisada para alterações fenotípicas, funcionais, de expressão gênica e proteica. Acreditamos que com o bloqueio da resposta autorreativa e inflamatória através do TACTH, o soro dos pacientes apresentará diminuição de sinais fibroinflamatórios, refletindo adequada funcionalidade dos queratinócitos e menor comprometimento cutâneo dos pacientes. Resultados anteriores de nosso grupo já demonstraram alteração na expressão tecidual de NF- κ B e E-caderina, bem como na concentração sérica de S100A9 antes e após o TACTH. No atual momento, o presente projeto encontra-se em andamento e resultados prévios apontam que a linhagem celular de queratinócitos não sofre alterações em sua viabilidade e proliferação quando exposta ao soro dos pacientes (seja pré ou pós-transplante). Contudo, a morfologia das células se torna fusiforme e fibroblastóide ao serem expostas ao soro dos pacientes pré-TACTH, o que indicaria uma provável indução do processo de transição epitélio-mesênquimal (que contribui para a progressão da fibrose na doença)

e abre questionamentos para investigar a interferência do TACTH sob este fenômeno.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.504>

ANÁLISE DAS REAÇÕES ADVERSAS AO TISAGENLECLEUCEL: UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS

GB Silva, DTM Nascimento, GM Silva, GV Fogolin, LS Magalhães, VRS Fantinelli, GW Gomes

Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O presente estudo visa elencar as reações adversas (RAs) reincidentes e relevantes ao tisagenlecleucel (Kymriah®) nos principais ensaios clínicos realizados com esse medicamento. **Material e métodos:** A partir da base de dados Clinical Trials (clinicaltrials.gov), foram listados 27 estudos com a palavra-chave tisagenlecleucel, dos quais 4 foram selecionados. Baseando-se nos estudos mais evidentes nas cartas de aprovação das agências regulamentadoras no Brasil e na Europa, sendo eles o ELIANA (NCT02435849), ELARA (NCT03568461), EISIGN (NCT02228096) e JULIET (NCT02445248). **Resultados:** Os 4 estudos avaliaram 355 pacientes: 143 portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária, 115 de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e 97 de linfoma folicular (LF). Do estudo ELIANA, realizado com 79 pacientes com LLA, os percentuais de pacientes que manifestaram RAs graves foram de 63,29% com síndrome de liberação de citocinas (SLC) e 18,99% com neutropenia febril. Outras RAs reportadas foram 37,97% com hipogamaglobulinemia e 31,65% com anemia. No estudo EISIGN, também de LLA, realizado com 64 pacientes, as taxas de SLC foram de 64,06% e de neutropenia febril de 35,94%. Referente às RAs não graves, destaca-se a hipogamaglobulinemia com 51,56%, e a anemia com 42,19% dos casos. O estudo ELARA, realizado com 97 pacientes, demonstrou que apenas 19,59% dos doentes manifestaram SLC grave e 6,19% neutropenia febril grave. Sobre as RAs não graves, a neutropenia apresentou 42,27% e a SLC somente 30,93%. Em referência aos pacientes com LDGCB, o principal estudo em andamento é o JULIET, realizado com 115 pacientes e que, até o momento, apresentou as seguintes RAs graves: 27% de SLC e 8,7% de neutropenia febril. Outras RAs observadas foram a trombocitopenia, com 39,1% dos pacientes, e eventos neurológicos, em 20%. **Discussão:** O tisagenlecleucel é uma terapia que utiliza células T autólogas geneticamente modificadas para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19, capaz de reconhecer a célula tumoral e favorecer sua eliminação. Esse modelo de terapia celular é denominado células CAR-T. Os ensaios clínicos analisados estudaram a efetividade e segurança desse medicamento na LLA de células B refratária, LGCB e LF. Dentre as RAs reportadas, a SLC é uma resposta aguda do organismo com uma acentuada produção de citocinas, e seus sintomas envolvem febre alta, calafrios, mialgia, artralgia, náusea, vômito, entre outros. A hipogamaglobulinemia é definida por de uma diminuição dos níveis séricos de