

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza | 24-26 maggio 2023



6.04 Trapianti - Terapia genica, Terapia cellulare, CAR-T, immunoterapia e immunomodulazione

ABS254 - 3 BATCH OUT OF SPECIFICATION CAR-T: ESPERIENZA DI VICENZA

Dott.ssa MANUELA RIGNO

Medicina Trasfusionale, AULSS 8 Berica, Vicenza

La sottoscritta, in qualità di Presentatrice
dichiara che

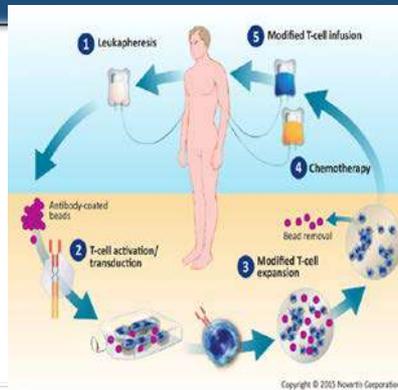
nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Premessa

Un prodotto di leucaferesi (LA) ottimale è fondamentale per il successo della produzione di CAR T (ingegnerizzazione di linfociti autologhi)

E' imperativo comprendere i fattori che possono influenzarne la qualità delle CAR-T: caratteristiche del paziente e della malattia (performance status), tipo di salvage therapy, wash out, stato di differenziazione/senescenza delle cellule T, conta piastrinica.

Per la caratterizzazione del prodotto, la conta assoluta dei linfociti (ALC) e la conta delle cellule CD3+ nel sangue periferico pre-afèresi sono significativamente correlate con la conta delle cellule CD3+ del prodotto e il sangue processato.



Metodi

Abbiamo effettuato Leucoaferesi per TisaCel e AxiCel con piattaforma COM.TEC Fresenius analizzato i dati grezzi di raccolta per valutarne l'influenza sulla espansione dei linfociti T.

L'efficienza di raccolta (CE%) è determinata da:
[(Tot CD3+ raccolti / CD3+ periferici pre-raccolta) x TVB] x 100 (in letteratura 3-2623%).

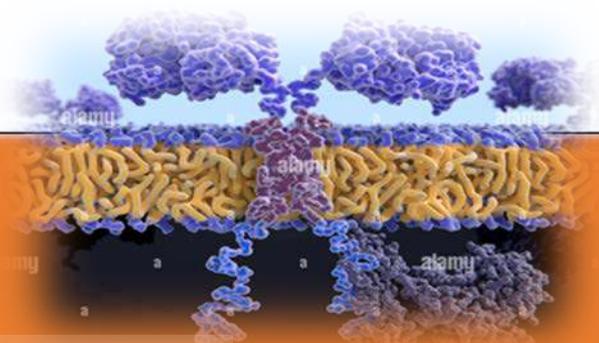
SPECIFICHE per TisaCel:

TNC $\geq 2 \times 10^9$; CD3+ $\geq 3\%$ di TNC tot;

SPECIFICHE per AxiCel:

12-15 L di sangue processato; CD3+ $\geq 1 \times 10^9$

Risultati



Dal 01.01.2020 al 31.12.2022 abbiamo effettuato 38 Leucoaferesi per CAR-T

PRODOTTO per TisaCel (f: media):

Volume 166.8 ml; TNC tot $11,24 \times 10^9$; CD3+ tot: $4,55 \times 10^9$; Sangue processato: 10,8 L (TBV: 2.61)

PRODOTTO per AxiCel (f: media):

Volume: 213.2 ml ;TNC tot $26,62 \times 10^9$; CD3+ tot $12,05 \times 10^9$; Sangue processato: 15,18 L (TVB: 3.33), CE%: 75-1305

OUT OF SPECIFICATION (Tisacel)

Caso 1

- Bassa vitalità
77.3%
(specifica $\geq 80\%$)

Caso 2

- Dose 6.4E6 cell
CAR-T vitali
(specifica 0.6-6E8
cell);
- CAR-T 1.1%
(specifica $\geq 3\%$);
- 0.01 copie
transgeniche/cell
(specifica 0.02-
1.5)

Caso 3

- Rilascio di INF γ
in risposta a
cellule bersaglio
che esprimono
CD19 <5 v.
l'induzione
(specifica >5 v.
induzione)

CASE 1.

Out of specification:

Bassa vitalità :77.3% (specifica \geq 80%)

Maschio: 42 aa. Diagnosi: Linfoma a prevalente localizzazione mediastinica.

PRE:

WBC: $6.5 \times 10^9/L$; **CD3+**: $554/\mu l$ (40.45%/WBC tot); **Plts** $382 \times 10^9 /L$;

POST:

Vol. raccolta 168 ml;

TNC: 9.3×10^9 ; **CD3+** 3.61×10^9 ; TBV: 2.59. CE%: 251%

CASE 2.

Out of specification:

Dose 6.4E6 cell CAR-T vitali (specifica 0.6-6E8 cell); CAR-T 1.1% (specifica $\geq 3\%$); 0.01 copie transgeniche/cell (specifica 0.02-1.5)

Femmina di 48 aa. Diagnosi: DBCL, trattata con Bendamustina

PRE:

WBC pre: 2.2×10^9 /L; CD3+ 195/ μ l (14.14%/WBC) Plts 80×10^9 /L;

POST:

Vol. raccolta 159 ml;

TBV: 2.54 TNC: 12.6×10^9 /L; CD3+ 1.76×10^9 ; CE: 205%

CASE 3.

Out of specification:

Rilascio di INF γ in risposta a cellule bersaglio che esprimono CD19 <5 v. l'induzione (specifica>5 v. induzione).

Femmina di 59 aa. DBCL Refrattaria a 3 linee di Terapia

PRE:

WBC pre: 4.5×10^9 /L: CD3+ 930/ μ l (48.37%/WBC tot) Plts 120×10^9 /L;

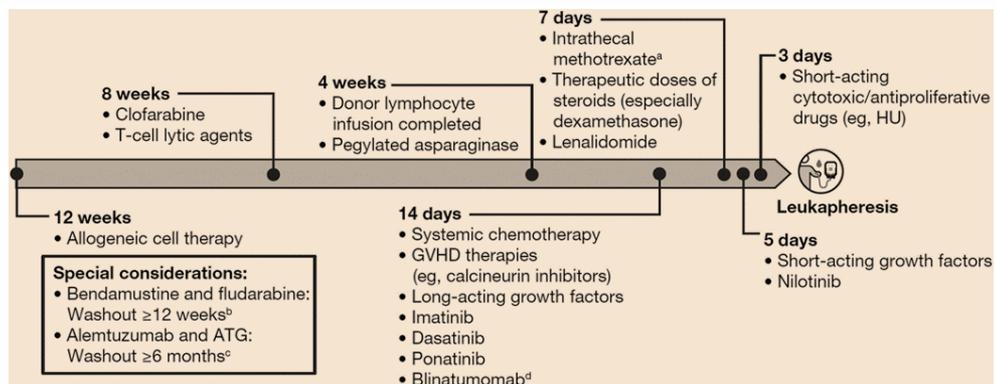
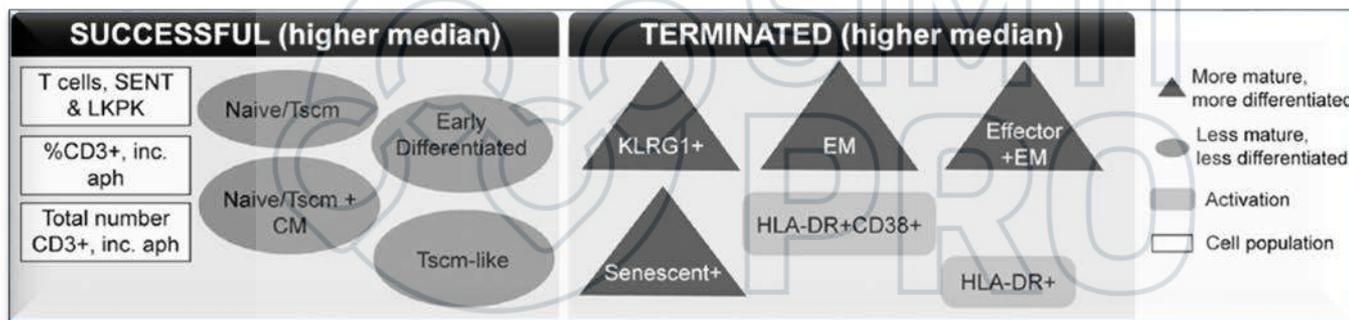
POST:

Vol. raccolta 188 ml; TBV: 2.88

TNC: 10.6×10^9 ; CD3+ 5.36×10^9 ; CE: 355%.

Discussione

Collection efficiency(CE)(%)= $\frac{\text{Total CD3+ lymphocyte count in leukapheresis material CD3+(cells)}}{\text{Peripheral CD3+ lymphocyte count(cells/\mu L)} \times 106 \mu\text{L/L} \times \text{Total blood volume processed (L)}} \times 100$



Qayed et al *Cytotherapy* 2022
Sep;24(9):869-878.

Conclusioni

Potrebbe rappresentare una strategia efficace per ottimizzare ulteriormente la raccolta:

1. Una comprensione più approfondita dei potenziali effetti immunomodulatori delle terapie precedenti alla leucoaferesi per CAR-T nel fenotipo e nella differenziazione delle cellule T
2. di come le stesse specifiche e requisiti dei produttori siano correlati agli esiti clinici del paziente.

MANUELA RIGNO





AUTORI:

Manuela Rigno (1) - Monica Castelli (1) - Gabriella Errigo (1) - Maria Chiara Tisi (2) - Marcello Riva (2) - Barbara Sartori (1) - Keti Anzolin (1) - Carla Zampieri (1) - Giulia Vezzaro (1) - Nicola Leonetti (1) - Alberto Tosetto (2) - Francesco Fiorin (1)

Medicina Trasfusionale, AULSS 8 Berica, Vicenza (1) - Ematologia, AULSS 8 Berica, Vicenza (2)