

# Attualità nella gestione delle terapie cellulari avanzate

## Terapia trasfusionale in corso di terapia con cellule CAR-T

Gianluca Ubezio

*U.O. Medicina Trasfusionale*

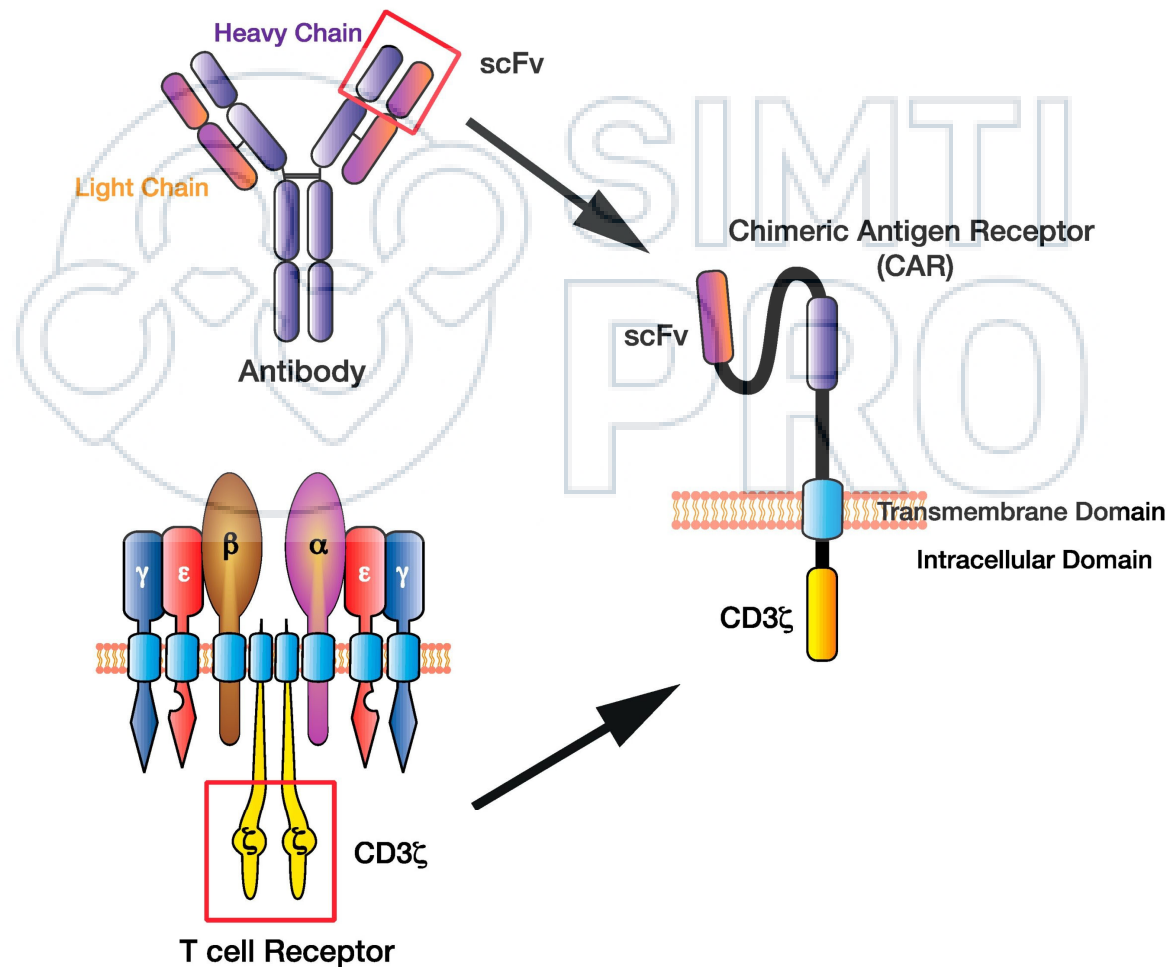
Il sottoscritto **Gianluca Ubezio**, in qualità di Relatore dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore 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 mie funzioni al fine di trarne vantaggio.



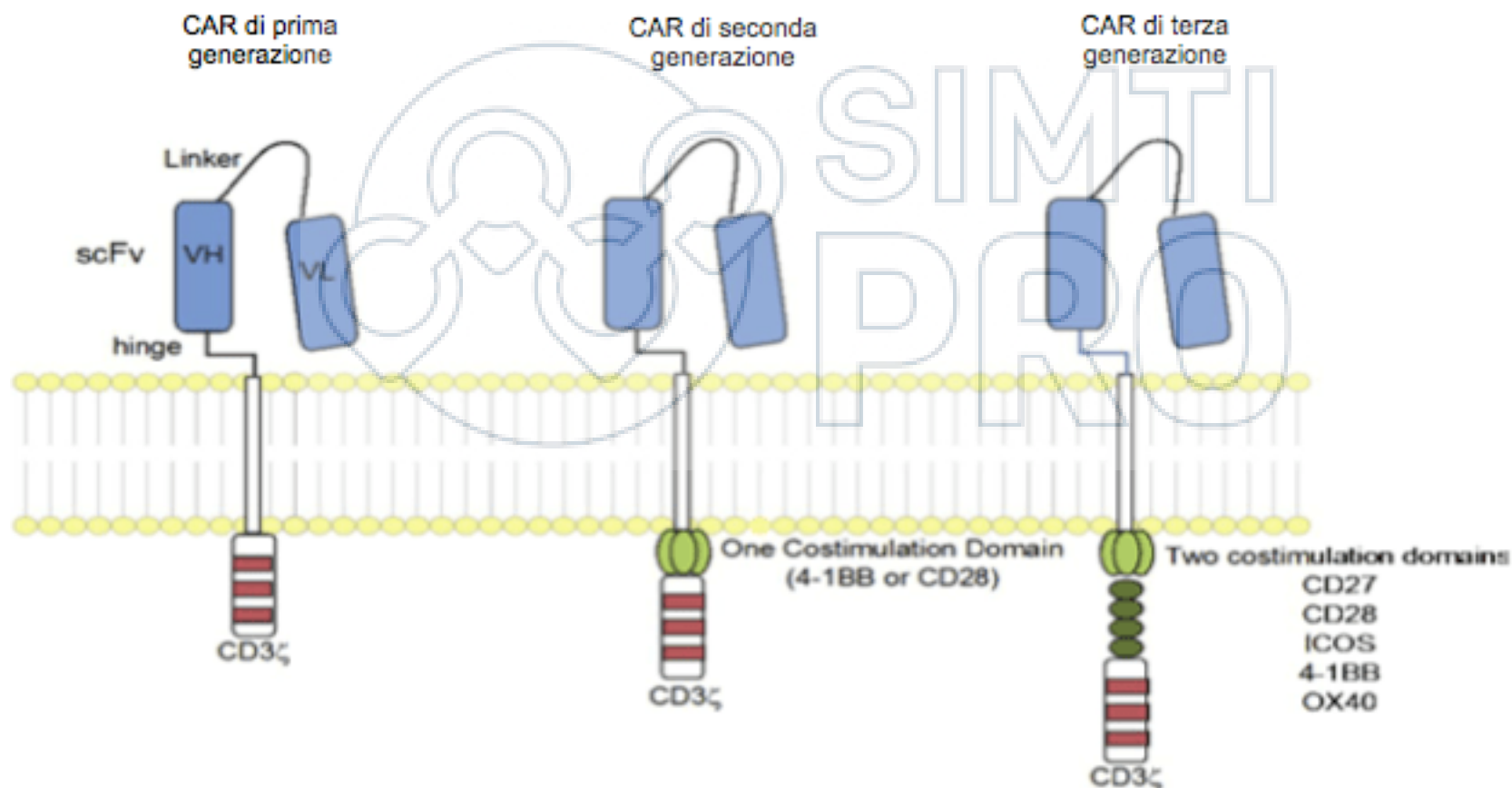
## CAR T STRUTTURA

La struttura del CAR comprende: un dominio extracellulare di riconoscimento dell'antigene, derivato tipicamente da un anticorpo a catena singola (scFv – single-chain variable fragment); un dominio transmembrana e uno o più domini di segnalazione intracellulare, che includono il dominio CD3 $\zeta$  e uno o più domini co-stimolatori (CD28, 4-1BB/CD137, OX40).



## CAR T STRUTTURA

Le generazioni successive di CAR (prima, seconda, terza, quarta e quinta generazione) si distinguono per il numero e il tipo di domini co-stimolatori incorporati, con implicazioni dirette sulla persistenza, l'efficacia e il profilo di tossicità delle cellule CAR T.



NOME COMMERCIALE	INN*	AZIENDA / ENTE	SOMMINISTRAZIONE E VETTORE	INDICAZIONE	APPROVAZIONE EUROPEA	AIC* IN EUROPA	AIC* IN ITALIA	
Aucatzyl®	obecabtagene autoleucel	Autotus GmbH	ex vivo lentivirus	leucemia acuta da cellule B refrattaria	linfoblastica precursori di recidivante o	luglio 2025 farmaco orfano	✓	✗

### ◆ AI Overview

As of mid-2024, approximately 35,000 to over 40,000 patients worldwide have been treated with commercial CAR-T-cell therapies since the first approval in 2017, with roughly 10,000 patients treated in 2024 alone. The [EBMT registry](#) surpassed 10,000 patients in Europe by September 2024, highlighting rapid adoption, though access remains limited. [International Society for Cell & Gene T...](#) +4

NOME COMMERCIALE	INN*	AZIENDA / ENTE	SOMMINISTRAZIONE E VETTORE	INDICAZIONE	APPROVAZIONE EUROPEA	AIC* IN EUROPA	AIC* IN ITALIA	
Aucatzyl®	obecabtagene autoleucel	Autotus GmbH	ex vivo lentivirus	leucemia acuta da cellule B refrattaria	linfoblastica precursori di recidivante o	luglio 2025 farmaco orfano	✓	✗

- **Total Treated:** Estimates suggest between 34,000 and 35,480 patients received commercial CAR-T, according to reports in early to mid-2024.
- **Regional Data:** In Europe, registries have recorded over 10,000 patients. Specific analyses showed 17–42% of eligible relapsed/refractory LBCL patients received CAR-T in various EU countries between 2020–2022.
- **Access Limitations:** Despite increasing numbers, only about 25% of patients with multiple myeloma referred for CAR-T in some US centers received the treatment, with manufacturing capacity and wait times cited as major constraints.
- **Future Projections:** While ~10,000 were treated in 2024, the eligible population is expected to rise to nearly 2 million by 2029. [International Society for Cell & Gene T... +4](#)

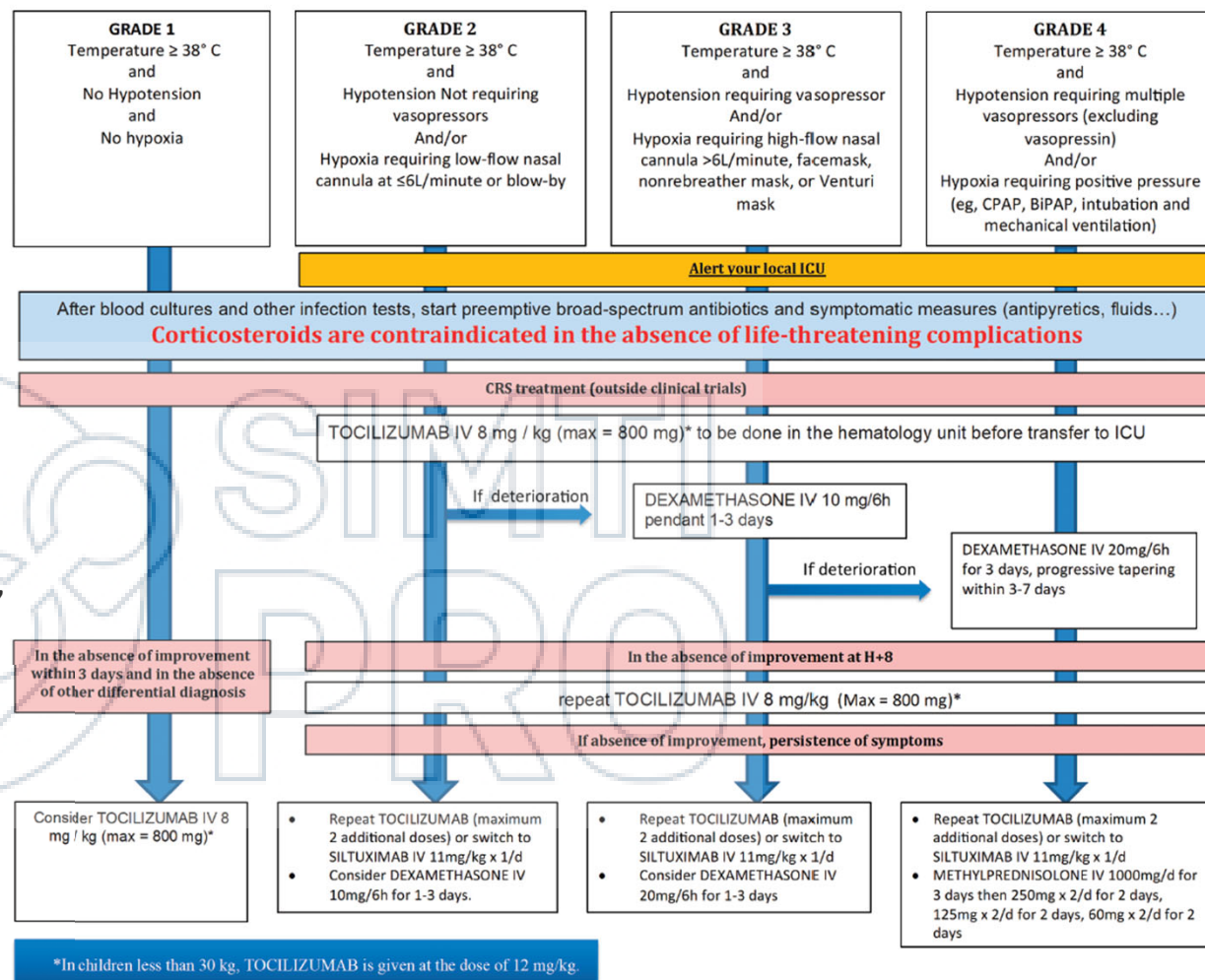
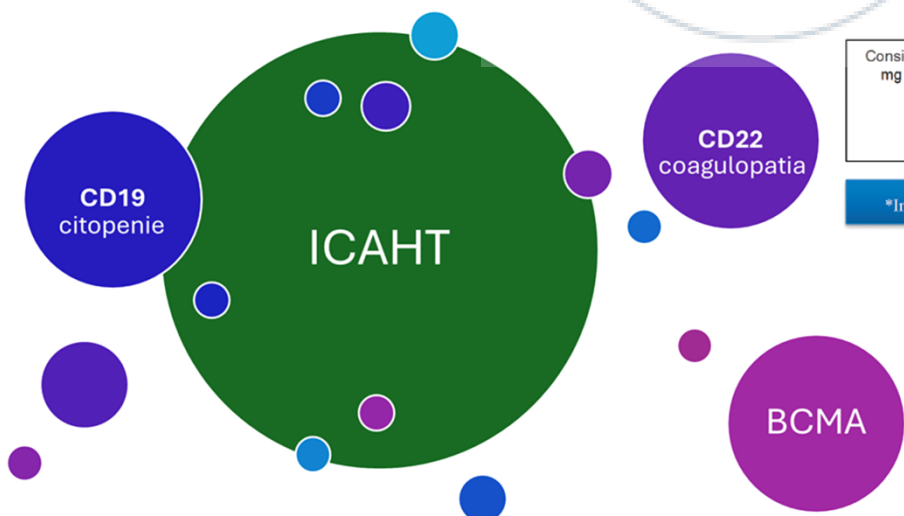
# SINDROME DA RILASCIO CITOCHINICO (CRS)

Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)

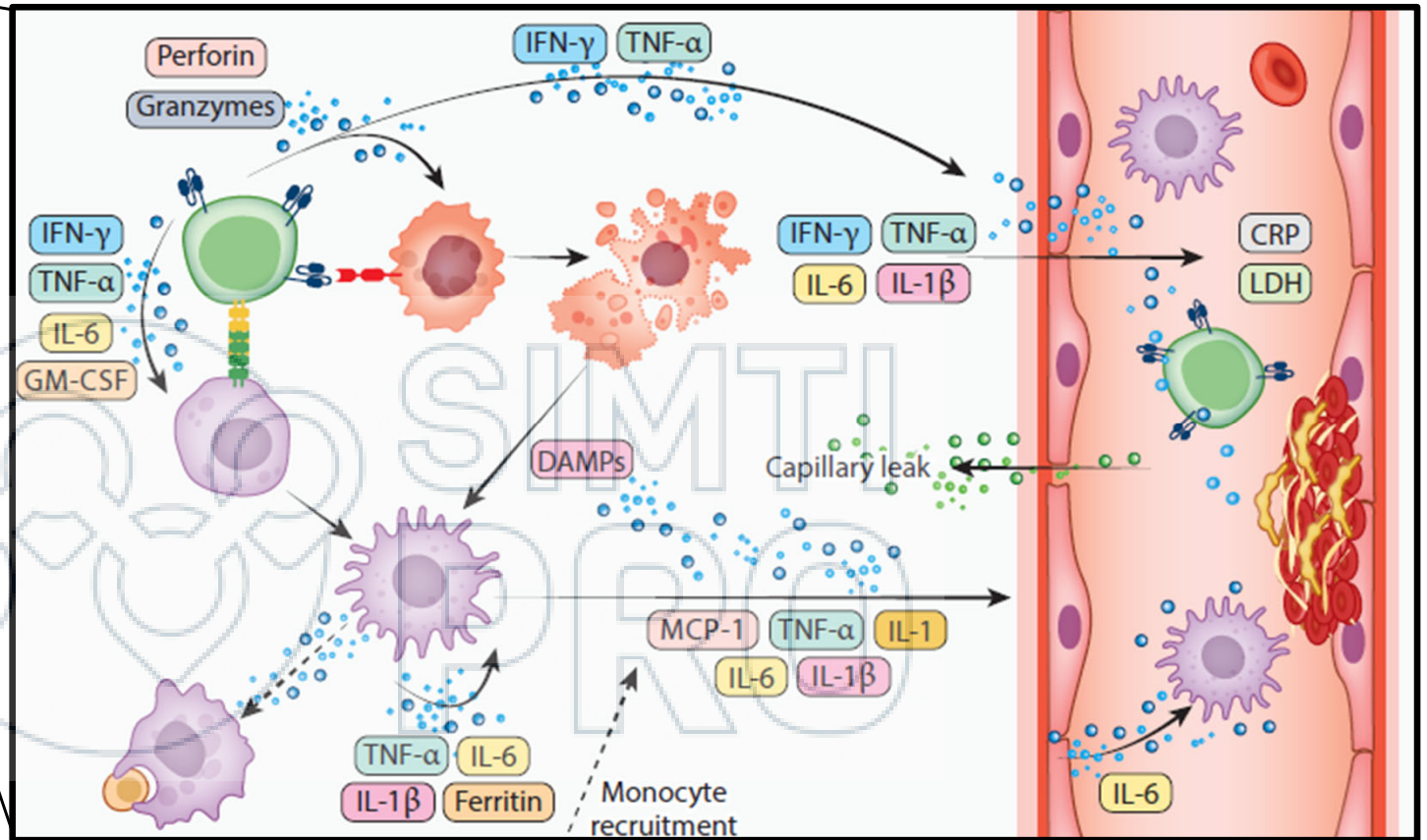
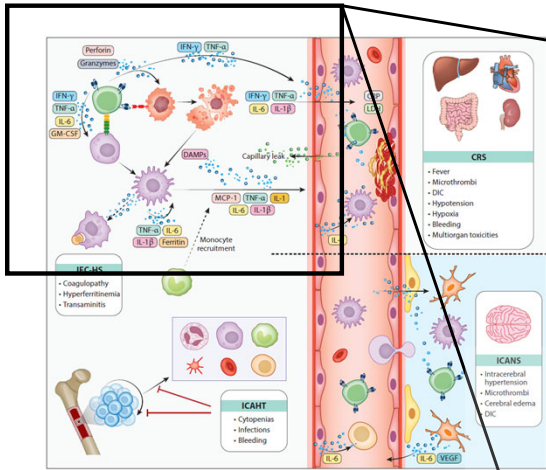
Haematologica 2018  
Volume 105(2):297-316

## Fattori di rischio per lo sviluppo di CRS:

- Linfodeplezione chemioterapica pre-infusione (fludara),
- Entità della massa tumorale,
- Forte espansione della popolazione CAR T, post-infusione,
- Target (anti-CD19 vs anti-BCMA; CD28 vs 4-1BB)



# FISIOPATOLOGIA



## Azione delle CAR T cells

Induzione di piroptosi delle cellule target

Rilascio DAMPs

Richiamo monocito-macrofagi

Rilascio IL-1, IL-1β e IL-6

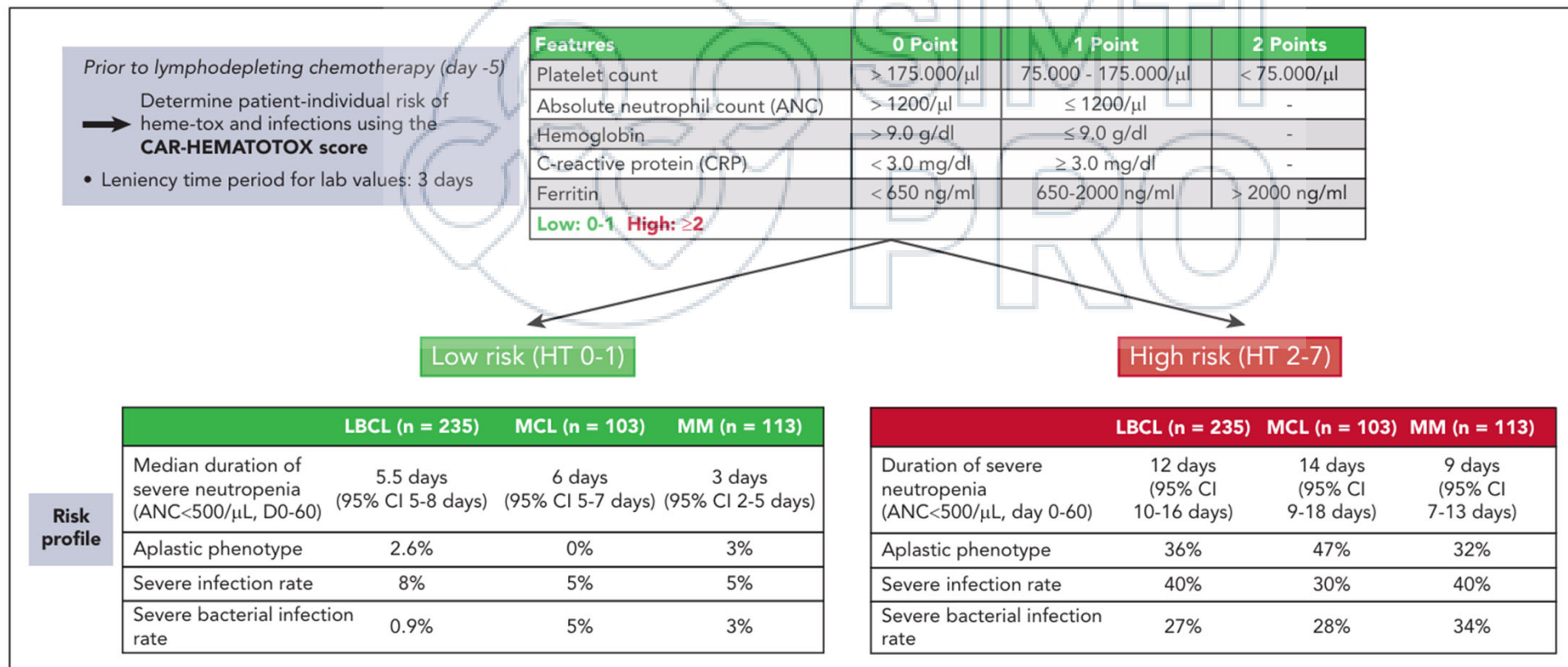
CRS



- Anakinra (IL-1)
- Tocilizumab (IL-6)
- Siltuximab (IL-6)

I pazienti candidati a CAR T cell therapy presentano, al momento dell'infusione, caratteristiche cliniche che li rendono intrinsecamente ad alto rischio di necessitare supporto trasfusionale. Si tratta tipicamente di pazienti con neoplasie ematologiche pesantemente pretrattate, spesso con emopoiesi compromessa da cicli multipli di chemioterapia, radioterapia e/o trapianto allogenico di cellule staminali precedente.

### Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations



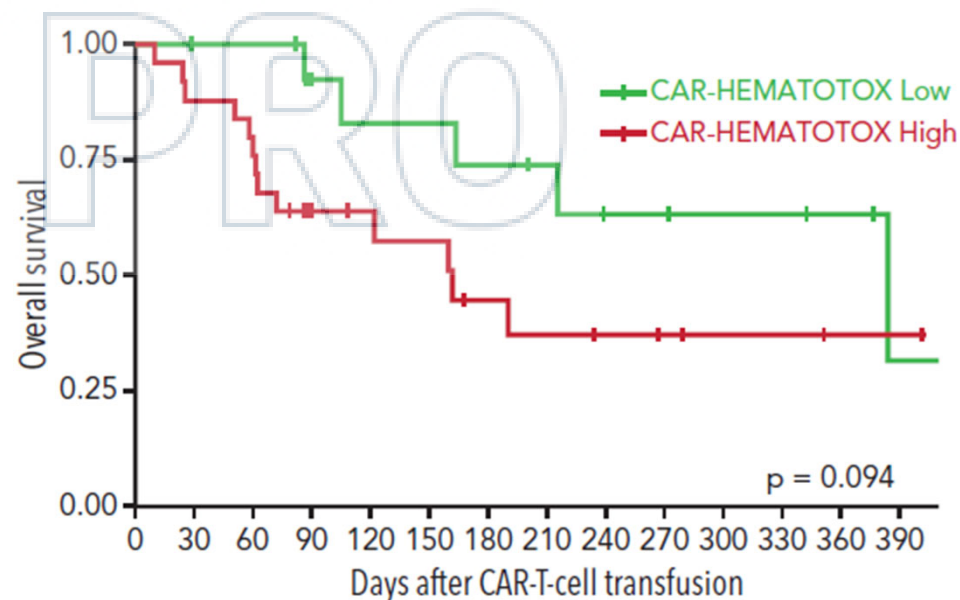
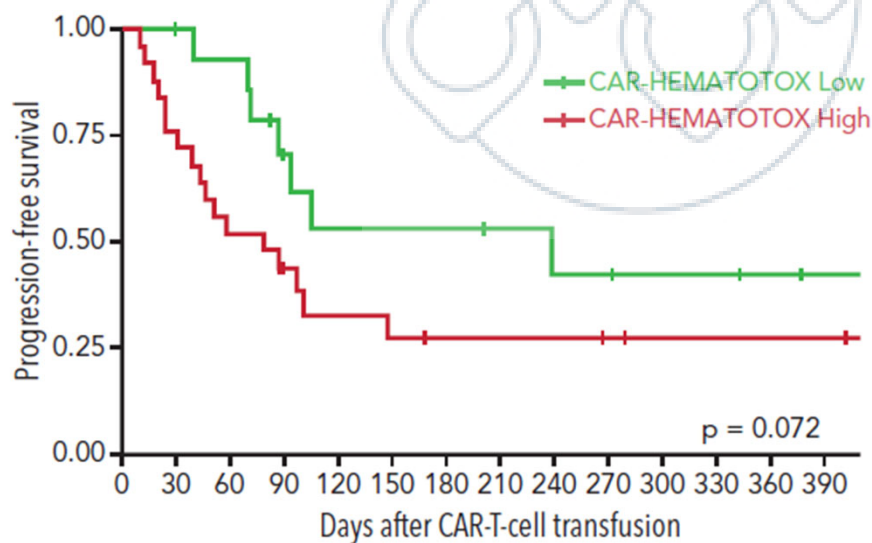
Blood (2023); 142(10): 865-77

# CAR-HEMATOTOX SCORE

Baseline Features	0 Point	1 Point	2 Points
Platelet Count	> 175,000/ $\mu$ l	75,000 – 175,000/ $\mu$ l	< 75,000/ $\mu$ l
Absolute Neutrophil Count (ANC)	> 1200/ $\mu$ l	< 1200/ $\mu$ l	-
Hemoglobin	> 9.0 g/dl	< 9.0 g/dl	-
C-reactive protein (CRP)	< 3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl	-
Ferritin	< 650 ng/ml	650 – 2000 ng/ml	> 2000 ng/ml
Low: 0-1      High: $\geq 2$			

Sistema di predizione del rischio di emato-tossicit , pre-lyfodeplezione.

**5 parametri:** i tre parametri ematologici (WBC, Hb e PLT), Prot C r., ferritina.



Blood (2021); 138(24): 2499-513

## IMMUNE EFFECTOR CELL–ASSOCIATED HEMATOTOXICITY (ICAHT)

### Definizione:

Una o più citopenie, a seguito di infusione di CAR T cell therapy. Si distingue tra forme **PRECOCI** (meno di 30 giorni dal trattamento) o **TARDIVE** (più di 30 giorni).

La **forma precoce** di citopenia è principalmente riconducibile agli effetti mielosoppressivi del regime di condizionamento linfodepletivo. Fludarabina e ciclofosfamide, somministrate tipicamente nei 5 giorni precedenti l'infusione delle CAR T cells, inducono una deplezione linfocitaria profonda necessaria per favorire l'espansione delle cellule infuse

Essa è poco distinguibile dalla normale citopenia indotta da chemioterapia, somministrata prima della infusione delle CAR T cells. Tipicamente si presenta come peggioramento, dopo una iniziale ripresa dell'emopoiesi, post-CHT (andamento bifasico).

La sindrome da rilascio di citochine (CRS), che si manifesta tipicamente nelle prime due settimane post-infusione e può complicarsi con CID e sindrome emofagocitica/MAS (macrophage activation syndrome), può aggravare significativamente le citopenie in questa fase e aumentare il fabbisogno trasfusionale acuto.

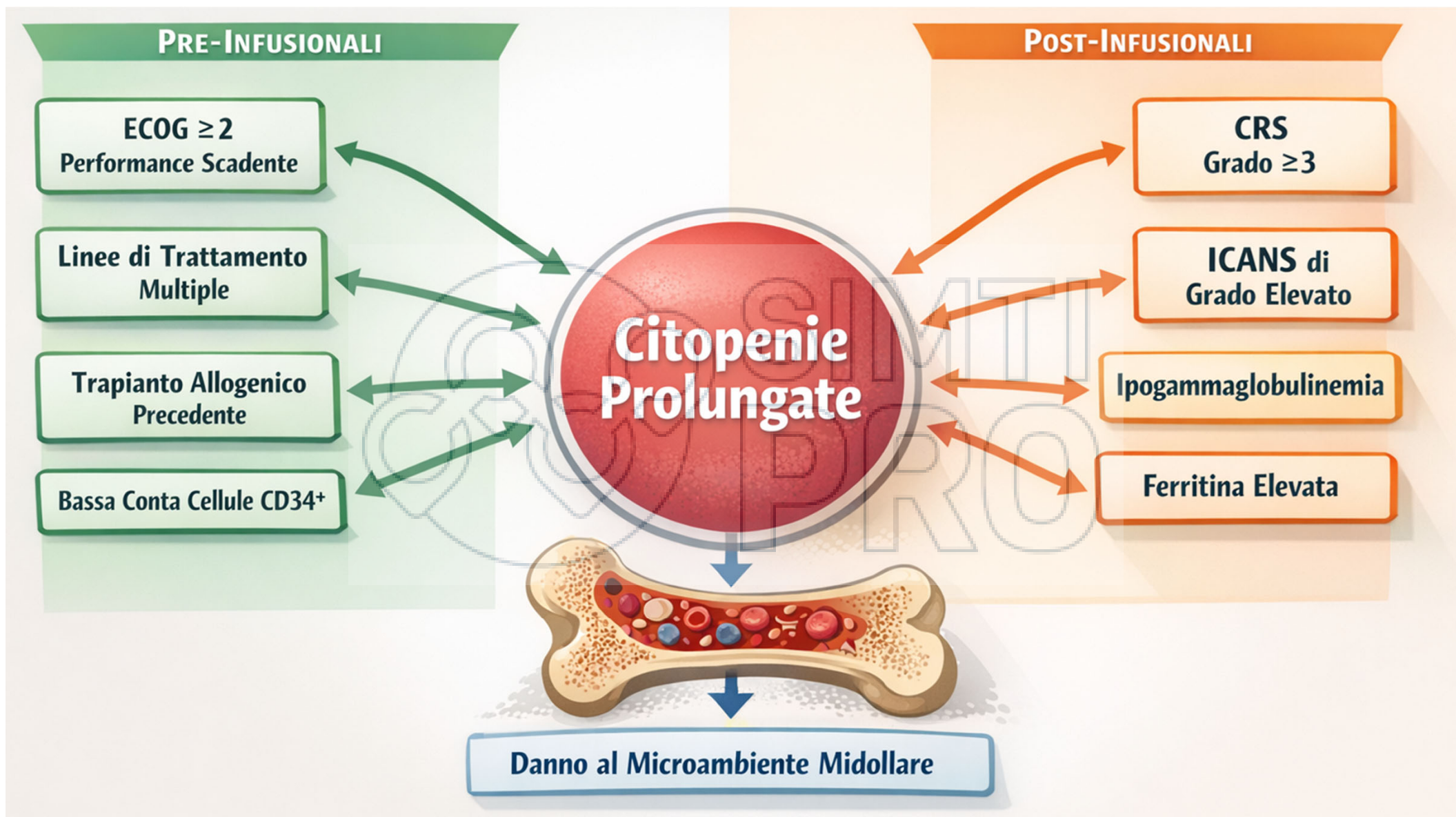
## IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED HEMATOTOXICITY (ICAHT)

Diversi studi hanno documentato che una quota significativa di pazienti – stimata tra il 20% e il 60% a seconda della definizione utilizzata, del prodotto infuso e della popolazione studiata – presenta citopenie prolungate, intese come conta di neutrofili inferiore a 1.000/ $\mu$ L, emoglobina inferiore a 8 g/dL o piastrine inferiori a 50.000/ $\mu$ L, oltre il giorno +30 post-infusione.

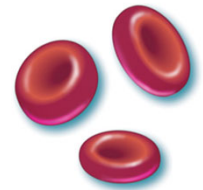
La **forma tardiva**, invece è più facilmente caratterizzabile e si osserva in 1/3 dei pazienti trattati con anti-CD19 CAR T cell therapy. La sua durata può protrarsi per settimane o mesi e comporta un peggioramento della qualità di vita (astenia) o un aumento di mortalità (infezioni, rischio emorragico).

Tipo di Citopenia	Fase Acuta (0-30 gg) - Grado $\geq 3$	Fase Tardiva (>30 gg) - Grado $\geq 3$	<u>Persistent (&gt;90 gg)</u>
Neutropenia	60-90%	15-40%	5-15%
Trombocitopenia	50-80%	20-45%	8-20%
Anemia	30-60%	10-25%	5-10%
Pancitopenia	20-40%	8-20%	3-8%

# FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ICAHT



# ANEMIA

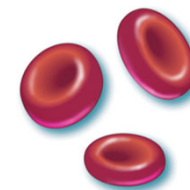


Lo studio fondamentale TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) e i suoi successori nelle popolazioni ematologiche hanno dimostrato la sicurezza di una strategia trasfusionale restrittiva (trigger emoglobinico di 7-8 g/dL) rispetto a una strategia liberale (trigger di 9-10 g/dL) in termini di mortalità e morbilità.

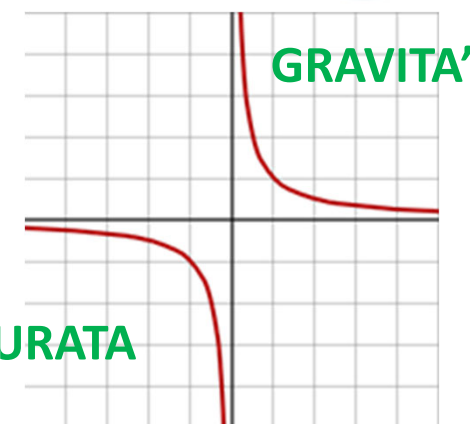
Per i pazienti ematologici in aplasia post-chemioterapia intensiva, le linee guida AABB (American Association of Blood Banks), BCSH (British Committee for Standards in Haematology) e SIMTI/GITMO raccomandano generalmente:

- trigger trasfusionale di Hb < 7-8 g/dL per pazienti stabili, senza sintomi di anemia e senza condizioni cardiopolmonari significative
- trigger trasfusionale di Hb < 8-9 g/dL per pazienti con sintomi di anemia (dispnea, tachicardia, angina), cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia
- valutazione individualizzata per pazienti in stato di shock, sanguinamento attivo o con severa compromissione della funzionalità d'organo

# ANEMIA



Il monitoraggio ematologico nei pazienti CAR T deve seguire un calendario predefinito. Nelle prime settimane post-infusione, un emocromo completo con formula leucocitaria dovrebbe essere eseguito almeno ogni 2-3 giorni. Nella fase di citopenia tardiva, il monitoraggio settimanale è appropriato per i pazienti stabili, con incremento della frequenza in caso di peggioramento o comparsa di complicanze.



IEC-associated Anemia by Depth (Top) and Duration (Bottom)

Immune Effector Cell-associated Anemia by Depth and Duration				
Grade 1: Mild, N (%)	Grade 2: Moderate, N (%)	Grade 3: Severe, N (%)	Grade 4: Life-threatening, N (%)	Grade 5: Fatal, N (%)
<b>Hemoglobin &lt; LLN, 26 (52)</b>	<b>Hemoglobin &lt;10 g/dL, 28 (56)</b>	<b>Hemoglobin &lt;8 g/dL, 24 (48)</b>	Transfusion dependency (>1 transfusion weekly), 13 (26)	<b>Death directly attributable to anemia-related event, 48 (96)</b>
Hemoglobin <10 g/dL, 22 (44)	Hemoglobin <8 g/dL, 17 (34)	Requiring no more than a single transfusion weekly, 11 (22)	Severe transfusion dependency (approximately daily), 14 (28)	Other, 2 (4)
Hemoglobin <8 g/dL, 0 (0)	Requiring no more than a single transfusion weekly, 3 (6)	Transfusion dependency (>1 transfusion weekly), 11 (22)	<b>Severe complication related to anemia requiring urgent intervention, 22 (44)</b>	
Other, 2 (4)	Other, 2 (4)	Other, 4 (8)	Other, 1 (2)	
Grade 1: Very Short, N (%)	Grade 2: Short, N (%)	Grade 3: Long, N (%)	Grade 4: Very Long, N (%)	
<b>≤7 d, 37 (74)</b>	<b>≤14 d, 32 (64)</b>	>14 d, 9 (18)	>21 d, 3 (6)	
≤14 d, 9 (18)	≤21 d, 6 (12)	>21 d, 10 (20)	>28 d, 14 (28)	
≤21 d, 2 (4)	≤28 d, 9 (18)	<b>&gt;28 d, 24 (48)</b>	<b>&gt;60 d, 17 (34)</b>	
Other, 2 (4)	Other, 3 (6)	>60 d, 5 (10)	>90 d, 14 (28)	
		Other, 2 (4)	Other, 2 (4)	

HemaSphere (2023)7:5

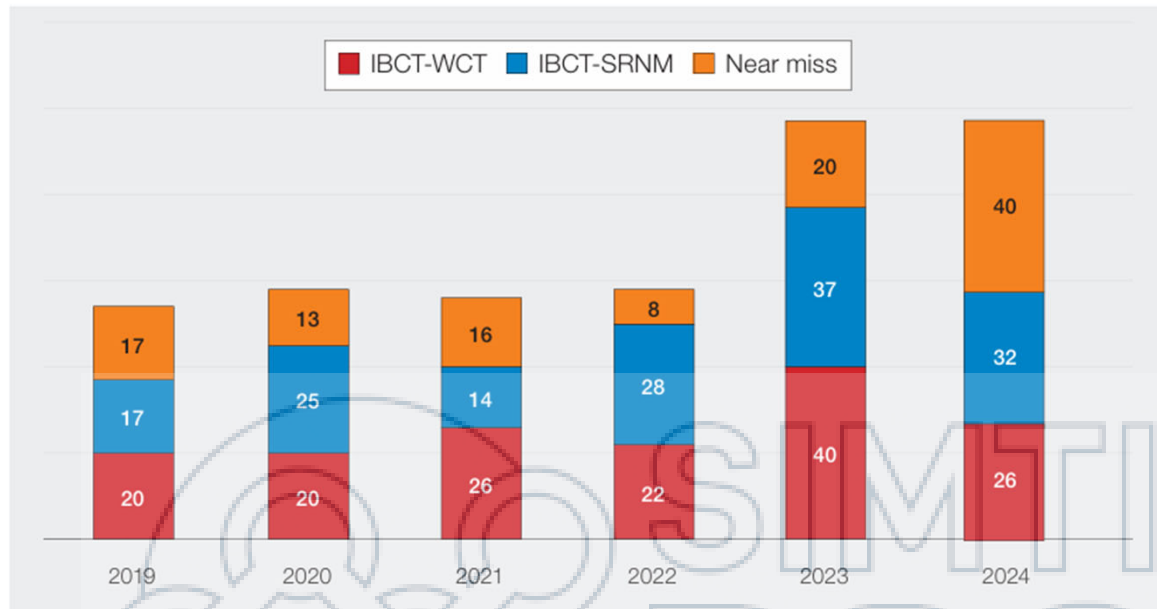
## STANDARD DI PRODOTTO

Irradiazione obbligatoria: in analogia con i pazienti trapiantati di cellule staminali emopoietiche e con i pazienti profondamente immunocompromessi, i globuli rossi destinati ai pazienti CAR T devono essere irradiati (con dose minima di 25 Gy) per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite trasfusione-associata (TA-GvHD). Questa complicanza, rara ma frequentemente fatale, può verificarsi quando i linfociti T vitali presenti negli emocomponenti attaccano i tessuti del ricevente immunocompromesso. La deplezione linfocitaria indotta dal regime di condizionamento e la persistenza di una condizione di immunodepressione profonda nel periodo post-CAR T rendono i pazienti vulnerabili per un periodo prolungato (almeno 6-12 mesi post-infusione).

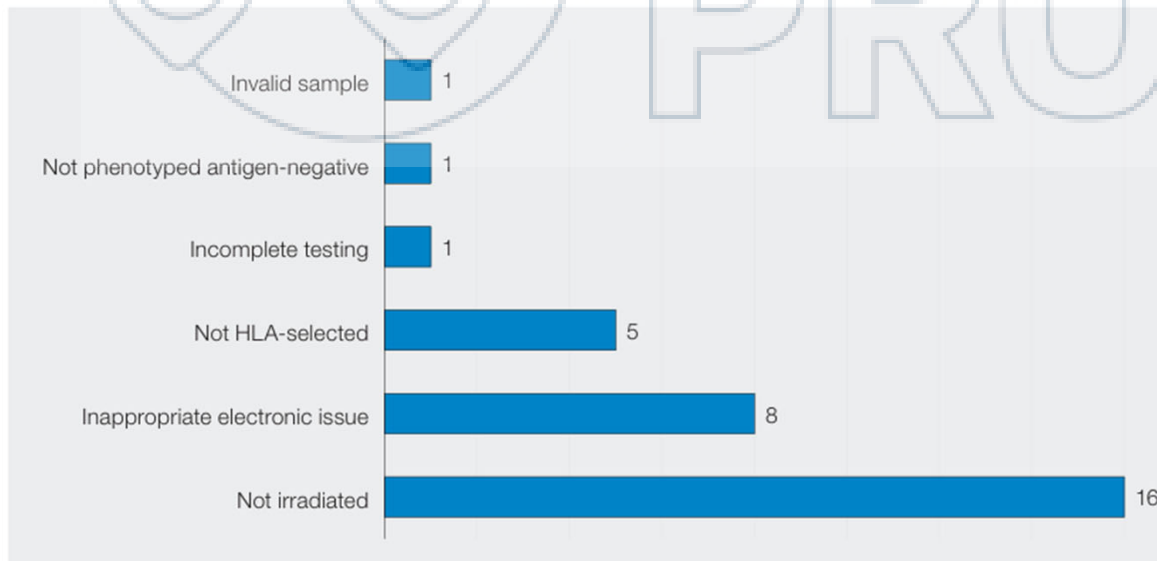
	When	How	Precautions	Comments
pRBC/platelet transfusions	As per institutional standards, based on patient risk profile	As per institutional standards For pRBC: consider using 1 product per time to reduce iron overload <sup>68</sup>	Irradiation of blood products; start 7 d before leukapheresis until at least 90 d after CAR T-cell infusion	Because of the use of fludarabine

Blood (2023); 142(10): 865-77

# STANDARD DI PRODOTTO: IRRADIAZIONE



IBCT-SRNM=incorrect blood component transfused-specific requirements not met; IBCT-WCT=IBCT-wrong component transfused



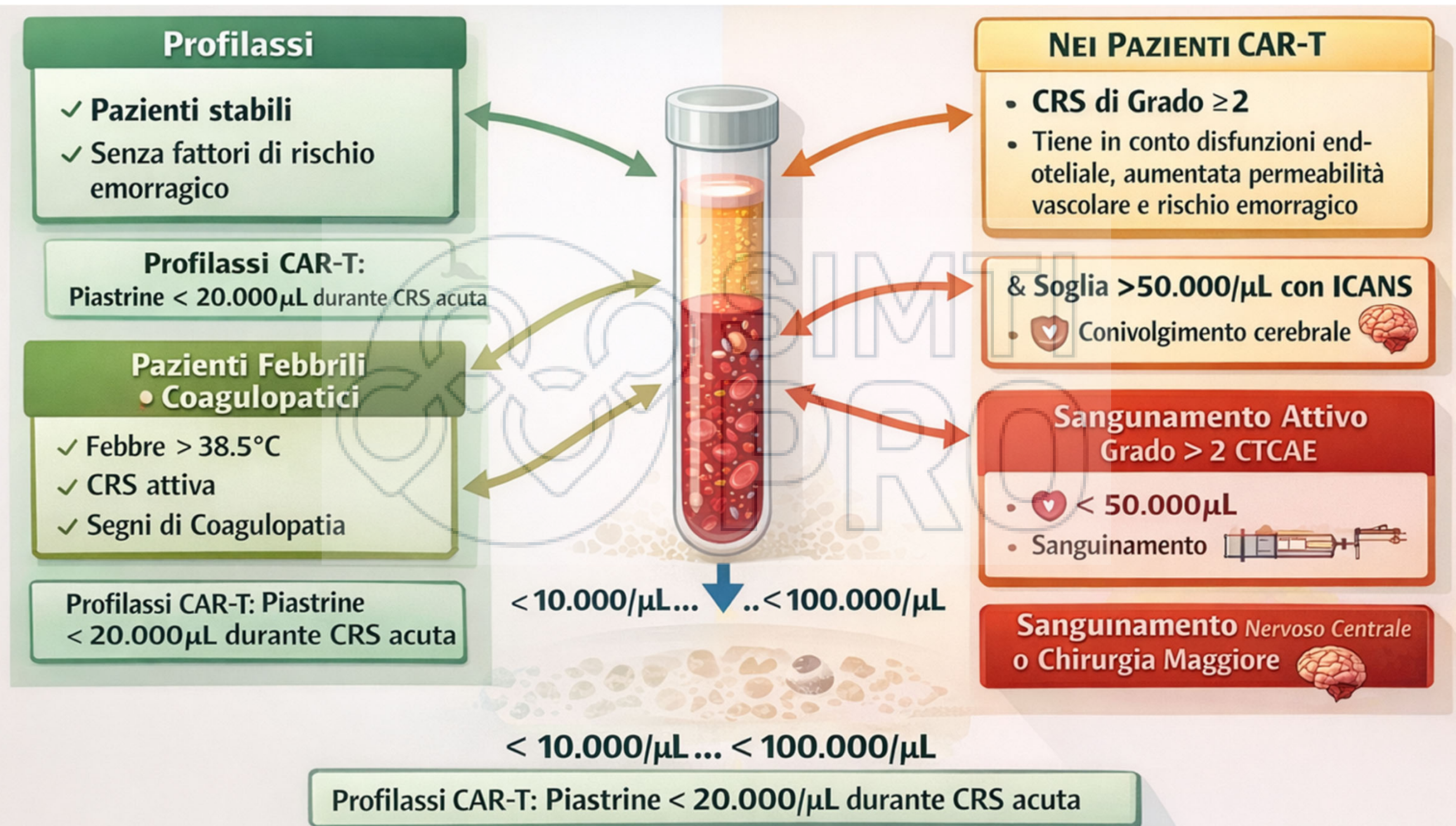
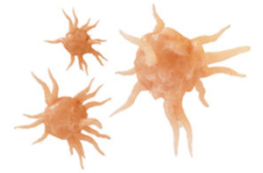
## PIASTRINOPENIA



Le raccomandazioni internazionali (AABB, BCSH, ELN) per i pazienti ematologici in aplasia identificano i seguenti trigger trasfusionali:

- Profilassi: piastrine  $< 10.000/\mu\text{L}$  in pazienti stabili senza fattori di rischio emorragico aggiuntivi. Questo threshold è supportato da diversi studi randomizzati (TOPPS, PLADO) che non hanno mostrato benefici da soglie più elevate in termini di riduzione delle emorragie maggiori.
- Piastrine  $< 20.000/\mu\text{L}$  in pazienti con febbre  $> 38.5^\circ\text{C}$ , CRS attiva, o segni di coagulopatia associata
- Piastrine  $< 20.000\text{-}50.000/\mu\text{L}$  in caso di procedura invasiva pianificata (biopsia ossea, inserimento di catetere centrale, puntura lombare) – il threshold esatto varia in base al tipo e alla urgenza della procedura
- Piastrine  $< 50.000/\mu\text{L}$  in pazienti con sanguinamento attivo di grado  $\geq 2$  (CTCAE)
- Piastrine  $< 100.000/\mu\text{L}$  in pazienti con sanguinamento del sistema nervoso centrale o che richiedono chirurgia maggiore

# PIASTRINOPENIA



# PIASTRINOPENIA



## IEC-associated Thrombocytopenia by Depth (Top) and Duration (Bottom)

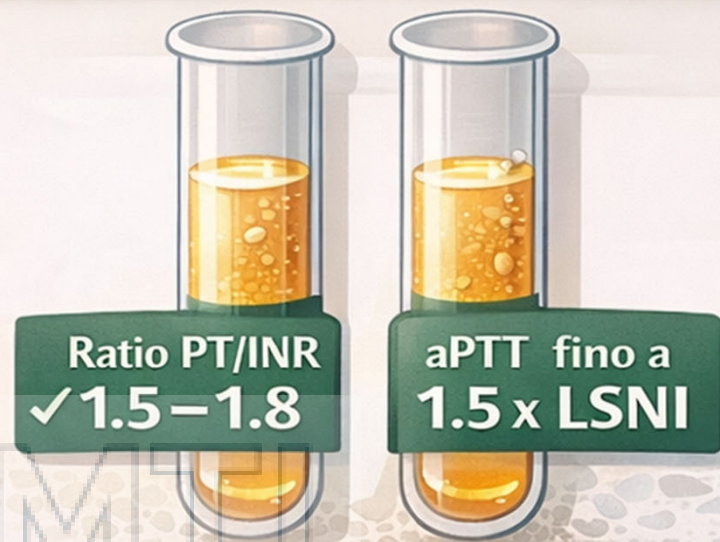
### Immune Effector Cell-associated Thrombocytopenia by Depth and Duration

Grade 1: Mild, N (%)	Grade 2: Moderate, N (%)	Grade 3: Severe, N (%)	Grade 4: Life-Threatening, N (%)	Grade 5: Fatal, N (%)
Platelet count <150 10 <sup>9</sup> /L, 13 (26)	Platelet count <100 10 <sup>9</sup> /L, 10 (20)	Platelet count <50 10 <sup>9</sup> /L, 15 (30)	Transfusion dependency (>1 transfusion weekly), 19 (38)	<b>Death directly attributable to thrombocytopenia-related event, 49 (98)</b>
<b>Platelet count &lt;100 10<sup>9</sup>/L, 28 (56)</b>	<b>Platelet count &lt;50 10<sup>9</sup>/L, 27 (54)</b>	Platelet count <30 10 <sup>9</sup> /L, 6 (12)	<b>Bleeding event requiring urgent intervention, 21 (42)</b>	Other, 1 (2)
Platelet count <50 10 <sup>9</sup> /L, 2 (4)	Platelet count <30 10 <sup>9</sup> /L, 0 (0)	<b>Platelet count &lt;20 10<sup>9</sup>/L, 17 (34)</b>	Other, 10 (20)	
Platelet count <30 10 <sup>9</sup> /L, 1 (2)	Platelet count <20 10 <sup>9</sup> /L, 3(6)	Platelet count <10 10 <sup>9</sup> /L, 3 (6)		
Platelet count <20 10 <sup>9</sup> /L, 0 (0)	Requiring no more than a single transfusion weekly, 0 (0)	Transfusion dependency (>1 weekly), 1 (2)		
Other, 6 (12)	Other, 10 (20)	Bleeding event (not immediately life-threatening), = (0)		
		Other, 8 (16)		
Grade 1: Very Short, N (%)	Grade 2: Short, N (%)	Grade 3: Long, N (%)	Grade 4: Very Long, N (%)	
<b>≤4 d, 25 (50)</b>	<b>≤7 d, 20 (40)</b>	>7 d, 9 (18)	>10 d, 0 (0)	
≤7 d, 16 (32)	≤10 d, 9 (18)	>10 d, 15 (10)	>14 d, 6 (12)	
≤10 d, 7 (14)	≤14 d, 17 (34)	<b>&gt;14 d, 15 (30)</b>	>21 d, 6 (12)	
Other, 2 (4)	Other, 4 (8)	>21 d, 6 (12)	<b>&gt;28 d, 19 (38)</b>	
		>28 d, 12 (24)	>60 d, 15 (30)	
		Other 3 (6)	Requiring stem cell boost, 2 (4)	
			Other, 2 (4)	

# PLASMA

**PFC non indicato per la correzione di un allungamento isolato del PT/aPTT in assenza di sanguinamento o di procedure invasive programmate.**

Nella maggior parte dei casi, questi livelli non necessitano di correzione preventiva

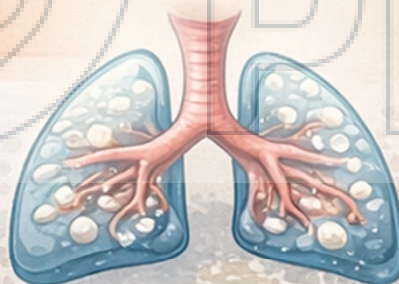


## Rischi Trasfusionali Senza Beneficio dimostrabile

### ⚠ Rischio TRALI



Lesione acuta polmonare da TRASFUSIONE



### ⚠ Rischio TACO



Sovraccarico Circolatorio TRASFUSIONALE



**L'utilizzo inappropriato di PFC espone il paziente ai rischi trasfusionali (TRALI, TACO) senza beneficio clinico dimostrabile.**

## IVIG

### Indicazioni per supporto

Si raccomanda la somministrazione di immunoglobuline endovenose (IGEV) nei pazienti con ipogammaglobulinemia severa (IgG <4 g/L o <400 mg/dL), indipendentemente da infezioni attive, per ridurre la mortalità infettiva. È indicata soprattutto con infezioni ricorrenti; possibile anche via sottocutanea per somministrazione domiciliare.

Aspetto	Dettagli
Causa principale	Aplasia B-cellulare persistente da CAR T anti-CD19 → ipogammaglobulinemia e rischio infezioni batteriche.
Indicazioni	IgG <400-500 mg/dL o infezioni batteriche ricorrenti.
Dosaggio standard	0.4 g/kg ogni 3-4 settimane, aggiustato su monitoraggio IgG.

### Monitoraggio

Monitorare i livelli di IgG mensilmente per i primi 3 mesi post-infusione, poi regolarmente, con supplementazione se  $\leq 400$  mg/dL e infezioni. Linee guida italiane (SIE) enfatizzano questo approccio per ottimizzare sopravvivenza e qualità della vita.

## CONCLUSIONI

Emocomponente	Trigger / Indicazione	Considerazioni Specifiche CAR T	Misure Preventive
Globuli Rossi	Hb < 7-8 g/dL (stabile) Hb < 8-9 g/dL (CRS, cardiopatia)	Trigger più elevato in CRS attiva; ICANS richiede perfusione ottimale	Irradiazione, Leucodeplezione, CMV-sicuri, Fenotipo esteso
Concentrati Piastrinici	< 10.000/ $\mu$ L (profilassi) < 20.000 in CRS/febbre < 50.000 emorragia attiva < 50.000 in ICANS	Monitoraggio CCI; allerta per alloimmunizzazione; soglia più alta in ICANS	Irradiazione, Leucodeplezione, Aferesi (se disponibile), HLA-compatibili se refrattarietà
Plasma (PFC)	CID con sanguinamento Insuff. epatica severa TMA (plasma exchange)	Non usare per INR < 1.8 senza emorragia; considerare fibrinogeno isolato	Leucodeplezione; ABO compatibile; volume limitato per TACO
Fibrinogeno	Fibrinogeno < 100-150 mg/dL in sanguinamento	Frequentemente ridotto in CRS/MAS; preferire concentrato a crioprecipitato	Monitoraggio seriale; aggiustamento dose su livello target
IVIG	IgG < 400-500 mg/dL o infezioni ricorrenti	Aplasia B permanente dopo CAR T anti-CD19; supplementazione a lungo termine	Monitoraggio mensile IgG; aggiustamento dose

# CONCLUSIONI E STRATEGIE DI MIGLIORAMENTO

Stratificazione del rischio dei singoli pazienti, con interventi profilattici o precoci

Caratterizzazione molecolare del prodotto CAR T, nella sua interazione con il sistema immunitario del paziente

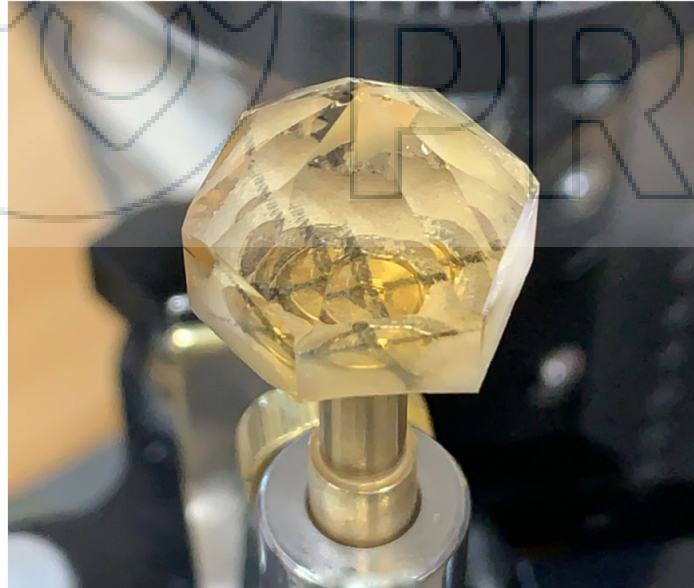
Inibizione citochinica

Miglioramento dei costrutti CAR

Miglioramento dello stato di salute emopoietico del paziente avviato a trattamento ovvero miglioramento della finestra di trattamento

Strategia classificativa evidence-based degli stati di tossicità ematologica

Forte evidenza di correlazione tra le necessità di supporto trasfusionale ed outcome clinico



Limitatezza di RCT sulla terapia trasfusionale nel setting della patologia oncoematologica.