

# Co je nového v buněčné terapii? Aferetické inspirace z 38. kongresu ISBT, Barcelona 2024

Zdenka Gašová

Aferetické oddělení  
Ústav hematologie a krevní transfuze,

„II. Novinky v transfuziologii“  
„Ohlédnutí za rokem 2024“

Praha 8. 4. 2025

# A Glimpse into the 2024 ISBT Congress in Spain

Experiencing the Global Blood and Transplantation Community in Barcelona



Contents lists available at ScienceDirect

## CYTOTHERAPY

journal homepage: [www.isct-cytotherapy.org](http://www.isct-cytotherapy.org)

International Society  
**ISCT**  
Cell & Gene Therapy®

Review article

### Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing

Muna Qayed<sup>1,\*</sup>, Joseph P. McGuirk<sup>2</sup>, G. Doug Myers<sup>3</sup>, Vinod Parameswaran<sup>4</sup>, Edmund K. Waller<sup>5</sup>, Peter Holman<sup>6</sup>, Margarida Rodrigues<sup>7</sup>, Lee F. Clough<sup>8</sup>, Jennifer Willert<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Blood and Marrow Transplant Program, Afra Cancer and Blood Disorders Center, Emory University, Atlanta, Georgia, USA

<sup>2</sup> Division of Hematologic Malignancies and Cellular Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

<sup>3</sup> Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri, USA

<sup>4</sup> Avera Medical Group Hematology, Transplant & Cellular Therapy, Sioux Falls, South Dakota, USA

<sup>5</sup> Bone Marrow and Stem Cell Transplant Center, Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, Georgia, USA

<sup>6</sup> Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA

<sup>7</sup> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland



REGULAR ARTICLE

blood advances

Check for updates

### Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study)

Samuel Vic,<sup>1,\*</sup> Jean-Baptiste Thibert,<sup>2,\*</sup> Emmanuel Bachy,<sup>3</sup> Guillaume Cartron,<sup>4</sup> Thomas Gastinne,<sup>5</sup> Franck Morschhauser,<sup>6</sup> Fabien Le Bras,<sup>7</sup> Kamal Bouabdallah,<sup>8</sup> Fabien Despas,<sup>9</sup> Jacques-Olivier Bay,<sup>10</sup> Marie-Thérèse Rubio,<sup>11</sup> Mohamad Mohy,<sup>12</sup> Olivier Casanovas,<sup>13</sup> Sylvain Choquet,<sup>14</sup> Cristina Castilla-Llorens,<sup>15</sup> Stéphanie Guédez,<sup>16</sup> Michaël Loschi,<sup>17</sup> Blandine Guffroy,<sup>18</sup> Sylvain Carnas,<sup>19</sup> Laurianne Dreu La Rochelle,<sup>20</sup> Mathilde Guillet,<sup>21</sup> and Roch Houot<sup>22</sup>

## CAR-T - from collection to preparation and clinical use

PA14-L01 | Characteristics of apheresis products and CAR-T cell therapeutic outcomes

H B Böni<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Transfusion Medicine and Immunohematology, Goethe University, <sup>2</sup>Institute Frankfurt, eman Red Cross Blood Service Baden-Württemberg-Hessen, Frankfurt a.M., Germany, <sup>3</sup>Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, University of Washington, Seattle, WA, United States

P721 | Leukocytapheresis—new challenges in therapy of the patients

Z Gasova<sup>1</sup>, Z Bhuiyan-Ludvikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Apheresis Department, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic

P887 | Extracorporeal photopheresis in treatment of graft versus host disease using new online system

G Gessori<sup>1</sup>, G De Fusco<sup>1</sup>, F Polese<sup>1</sup>, G Tidore<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Transfusion Medicine, Dell'Angelo General Hospital, Venice, Italy

P706 | Shedding new light on GVHD—a 17-year journey through extracorporeal photopheresis efficacy and survival insights

V Baez Sosa<sup>1</sup>, L Chen<sup>1</sup>, K West-Mitchell<sup>1</sup>, C Cantilena<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Transfusion Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, United States

# ISBT Barcelona a literatura 2024

- MNC nemobilizované
- Terapie CAR-T inovativní...
  - ECP...jiné
- Transfuze u příjemců CAR-T
  - Hematotoxicita CAR-T



PA14-L03 | Predictive factors of transfusion needs after CAR-T cell therapy for B-cell malignancies—a monocentric experience

C Pellegrino<sup>12</sup>, R Ladiana<sup>12</sup>, C Valentini<sup>1</sup>, S Ceglie<sup>12</sup>, L Teofili<sup>12</sup>

REGULAR ARTICLE

Check for updates  
blood advances

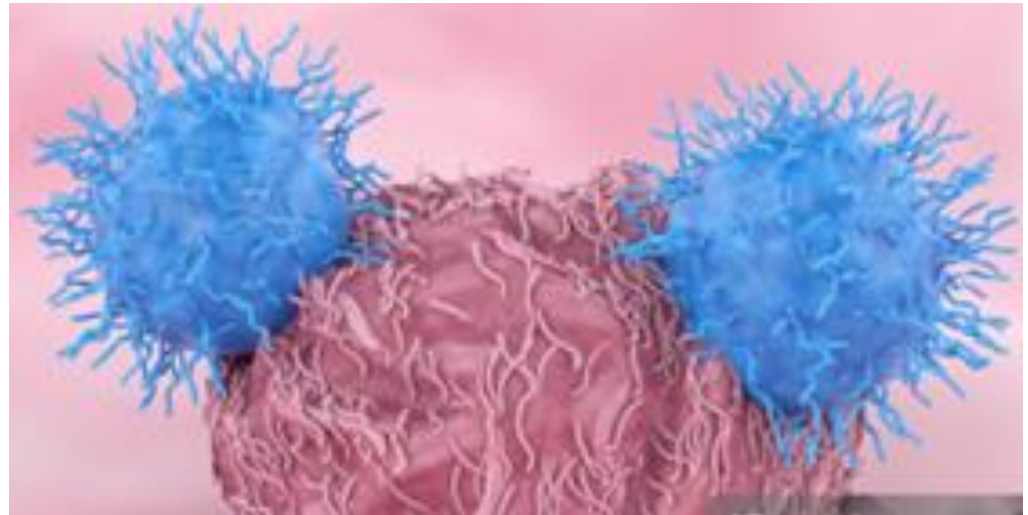
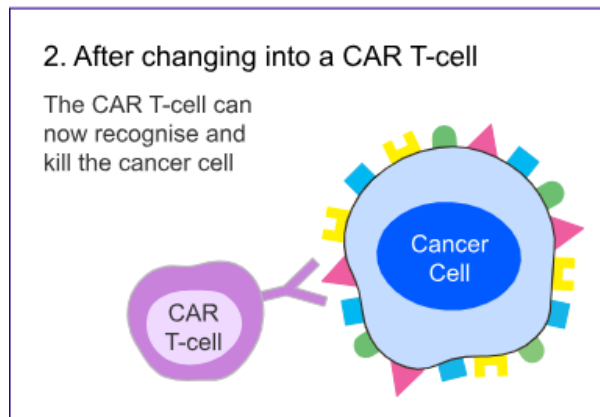
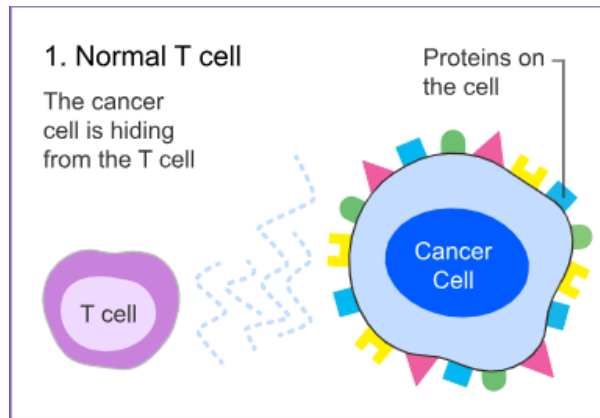
Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study)

Samuel Vic,<sup>1\*</sup> Jean-Baptiste Thibert,<sup>2\*</sup> Emmanuel Bachy,<sup>3</sup> Guillaume Cartron,<sup>4</sup> Thomas Gastinne,<sup>5</sup> Franck Morschhauser,<sup>6</sup> Fabien Le Bras,<sup>7</sup> Kamal Bouabdallah,<sup>8</sup> Fabien Despas,<sup>9</sup> Jacques-Olivier Bay,<sup>10</sup> Marie-Thérèse Rubio,<sup>11</sup> Mohamad Mohty,<sup>12</sup> Olivier Casasnovas,<sup>13</sup> Sylvain Choquet,<sup>14</sup> Cristina Castilla-Llorente,<sup>15</sup> Stéphanie Guidez,<sup>16</sup> Michaël Loschi,<sup>17</sup> Blandine Guffroy,<sup>18</sup> Sylvain Carras,<sup>19</sup> Laurianne Drieu La Rochelle,<sup>20</sup> Mathilde Guillet,<sup>21</sup> and Roch Houot<sup>22</sup>

26 MARCH 2024 • VOLUME 8, NUMBER 6

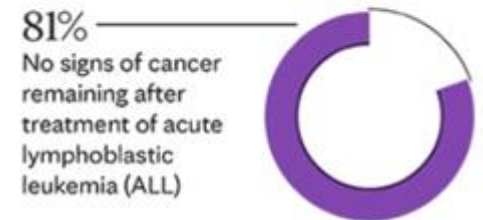
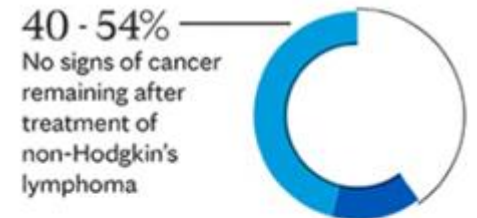
# CAR „chimérický antigenní receptor“ kombinuje specificitu monoklonální protilátky s cytolytickou kapacitou T lymfocytů

- CAR-T terapie – individualizovaná autologní imunoterapie
  - Genetické reprogramování T lymfocytů pacienta
    - Specificky rozpoznat a navázat antigen
    - Aktivace T lymfocytů – cytotoxický efekt



# Terapie za pomoci CAR – T

- Účinná terapie u pacientů s CD 19 hematologickými malignitami
  - Relabující / refrakterní na CHT
    - Dlouhodobá „robustní“ remise
    - Relativně nízká / zvladatelná toxicita
- B lymfomy DLBCL, MCL, FL
- B-ALL – CAR T „překlenující“ terapie před HSCT
- MM – dlouhodobá remise bez následné terapie



# Multidisciplinární postup MNC pro CAR – T

## Výroba tradiční vs T- Charge

Table 4. Novartis CAR-T cell products

	Tisagenlecleucel (KYMRIA <sup>®</sup> /CTL019)	Rapcabtagene Autoleucel (YTB323)	Durcabtagene Autoleucel (PHE885)
Availability	Commercially Approved and Clinical Trials	Clinical Trials	Clinical Trials
CAR Target	CD19	CD19	BCMA
Costimulatory Domain	4-1BB	4-1BB	4-1BB
Manufacturing Process	Traditional	T-Charge™	T-Charge™



# Separace MNC – první kritický krok v terapii CAR - T

Vyhovující přípravek MNC pro zpracování

Optimální složení MNC pro CAR-T...? Zpracovatel....

- Více CD 3 T lymfocytů
- Méně zralé a méně diferencované naivní T lymfocyty
- TCM (central memory T cells) význam pro odpověď na adaptivní imunoterapii
  - Lze tento požadavek ovlivnit aferézou?

# Separace MNC – „první kritický krok v terapii CAR –T“

Negativní vliv na kvalitu přípravku

- **Pacient – nemůžeme ovlivnit**
  - Vyšší věk
  - ECOG PS > 1
  - Základní onemocnění, komorbidity, terapie, HSCT, GVHD
- **Aferéza – můžeme ovlivnit**
  - Předvídatelné komplikace při separaci – klinické vs technické
- **Zpracování – úspěšnost 92%**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## CYTOTHERAPY

journal homepage: [www.isct-cytotherapy.org](http://www.isct-cytotherapy.org)

International Society  
**ISCT**  
Cell & Gene Therapy®

Review article

Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing



Muna Qayed<sup>1,\*</sup>, Joseph P. McGuirk<sup>2</sup>, G. Doug Myers<sup>3</sup>, Vinod Parameswaran<sup>4</sup>,  
Edmund K. Waller<sup>5</sup>, Peter Holman<sup>6</sup>, Margarida Rodrigues<sup>7</sup>, Lee F. Clough<sup>6</sup>, Jennifer Willert<sup>6</sup>

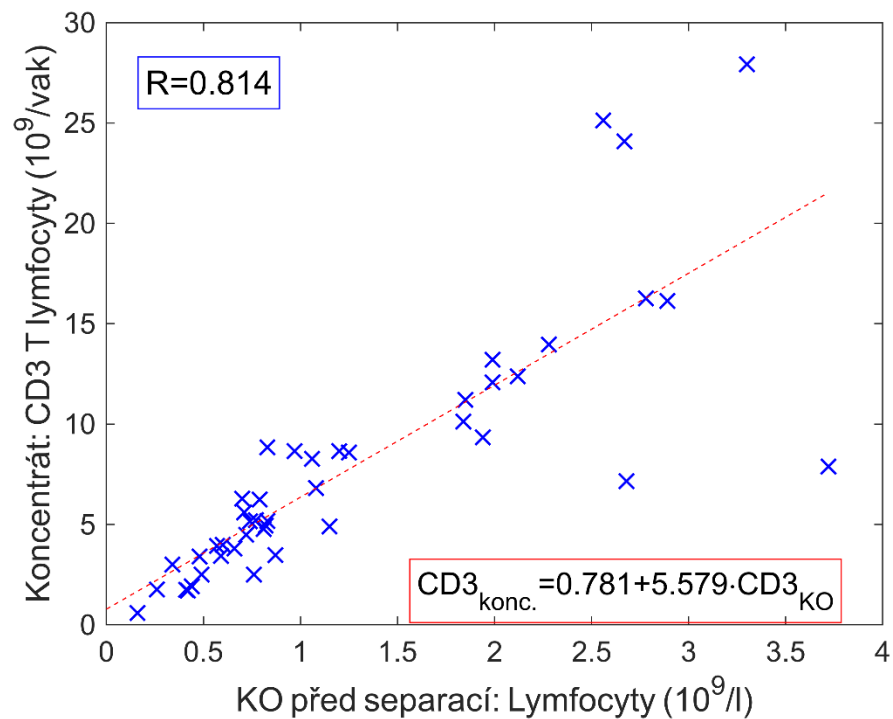
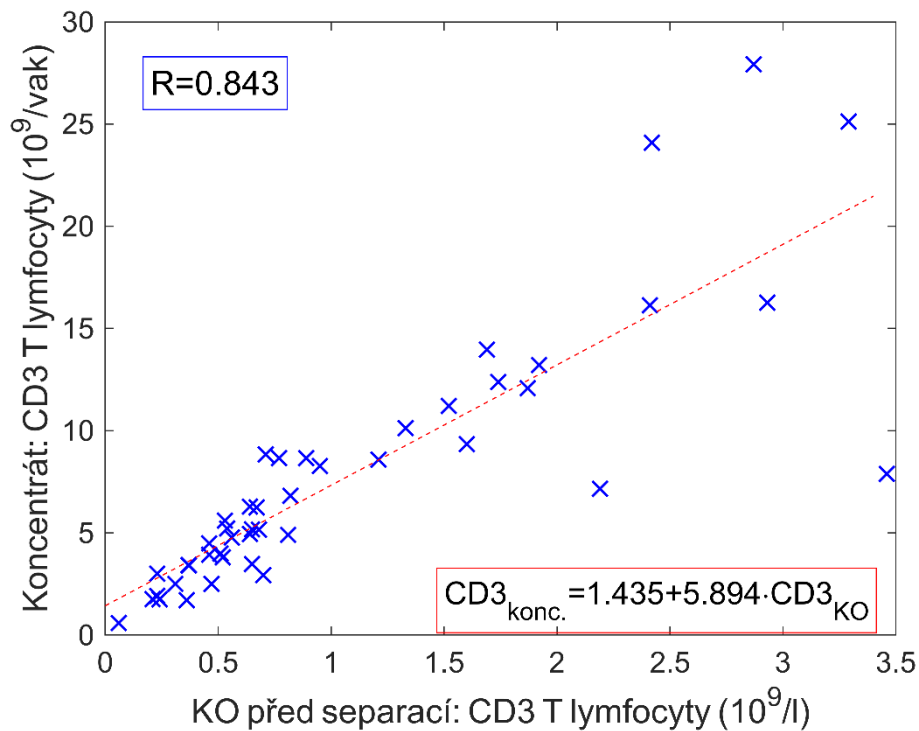
# Separace MNC pro CAR-T požadavky legislativní, zpracovatele....

Požadavky aferetické – individualizované

Prevence komplikací a AE během aferézy

- Příprava pacienta – načasování separace
  - Klinický stav – komorbidity, medikace (ACE, antikoagulační terapie)
  - Laboratorní výsledky – KO, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, koagulace, funkce jater, ledvin, kardiopulmonální systém, povinné infekce, KS
  - Žilní přístup...CŽK v den aferézy / periferie
  - CD 3 T lymfocyty, ev. lymfocyty v PK

# Korelace výtěžku CD 3 T + lymfocytů ve vaku ( $10^9$ ) a předseparační koncentrace CD 3 T + lymfocytů a lymfocytů v krvi ( $10^9/l$ ), ÚHKT

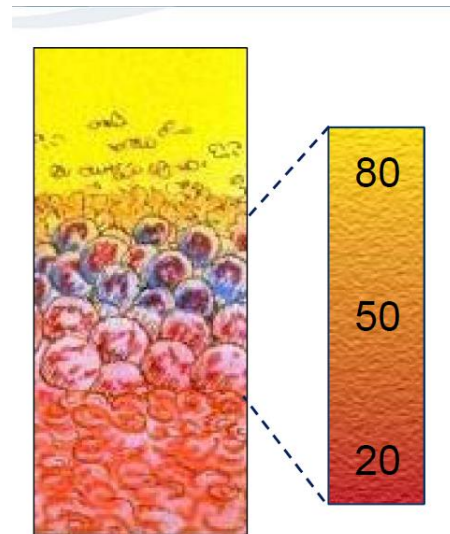
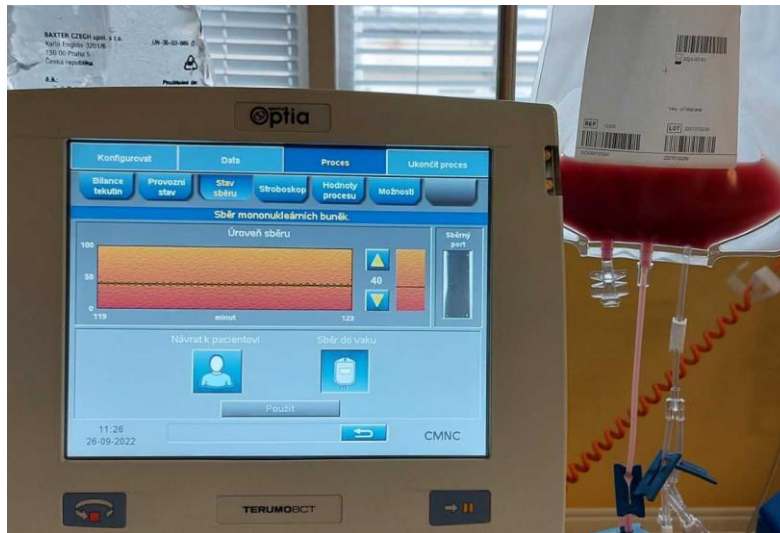


# Optimalizace leukaferézy

## Odhad nasbírané dávky CD 3 T lymfocytů vs excess

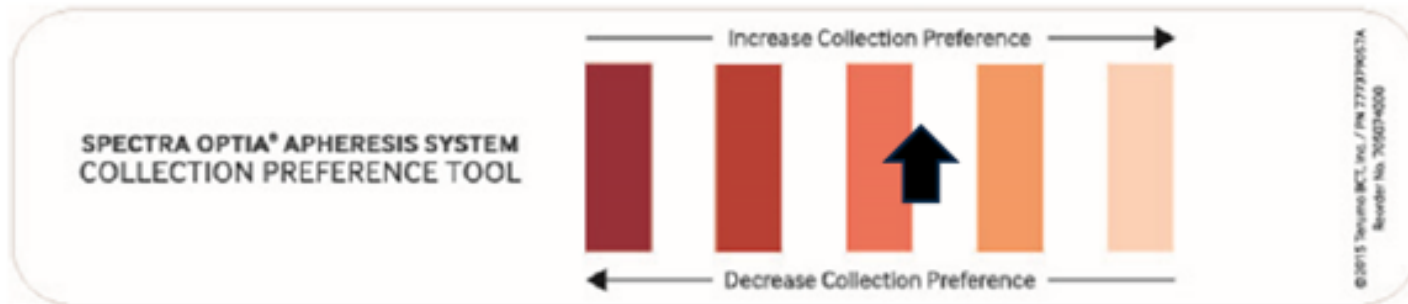
### Spectra Optia, CMNC program

- Objem zpracované krve...2 – 3,5 × TBV...dle CD 3 T ly v PK
- Antikoagulace ACD-A ev. ACD-A a heparin
- Ratio 12-14
- **Průtokové rychlosti** – minimalizace poškození buněk
  - Stabilní průtok krve a stabilní interface
- Optimalizace úrovně sběru



# Další praktické postupy optimalizace separace MNC

- Rychlé reakce na alarmy
- Monitorace sběrné linie – hematokrit < 4% (optimálně 2 – 3 %)

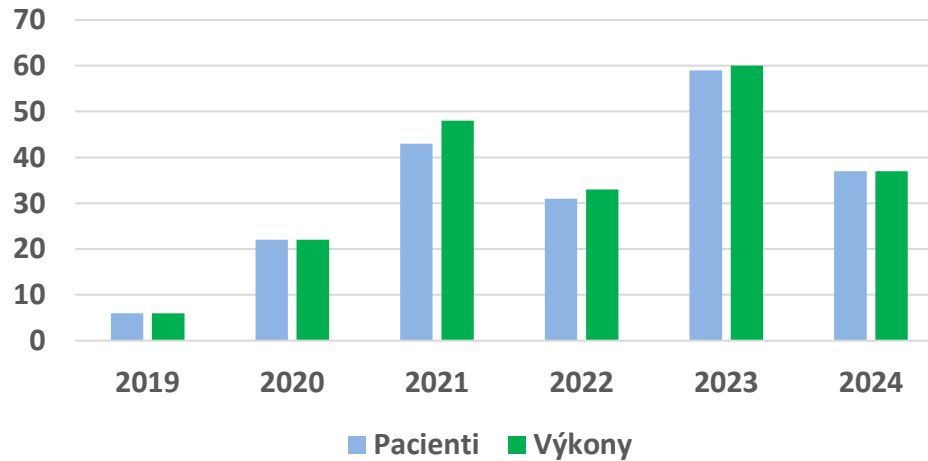


- Sledování **shluků** a snížení ratio až na 8:1 ...poté 12:1
  - Zúžení vrstvy MNC v centrifuze
- Kontaminace nežádoucí ...trombocyty...blasty
- Hladiny elektrolytů bez významných změn

# Separace MNC pro CAR – T, 2019 – 2024, ÚHKT

MNC, ÚHKT	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Výkony N = 206	6	22	48	33	60	37
Pacienti N = 198	6	22	43	31	59	37

MNC pro CAR-T, 2019-2024, ÚHKT



# Parametry MNC z leukocytaferézy 2023 a 2024

## Sysmex XN 10, FCM BD Canto II

Parametry MNC	2023	2024
WBC ( $10^9$ )	14 (4 – 39)	17 (5 – 34)
CD 3 + Ty lymfocyty ( $10^9$ )	5,9 (0,6 – 27,9)	6,9 (2,3 – 20)
Htk (%)	1,9 (0,9 – 4,4)	2 (0,9 – 3,3)
Plt ( $10^{11}$ )	3,6 (0,1 – 9,1)	4,3 (0,6 – 9,2)

Požadavek na přípravek Kymriah...analogie pro...

WBC  $\geq 2 \times 10^9$ , Htk  $\leq 4\%$ , CD 3+T  $\geq 1 \times 10^9$

# Závěr

- Přípravky MNC – vyhovovaly požadavkům zpracovatele
  - I při nízkých Ly lze získat kvalitní přípravek...ale
  - Aferéza nekomplikovaná

„Jedna malá chyba a jedna malá chyba nejsou dvě malé chyby, ale jedna obrovská, většinou nenapravitelná a poslední“ (R. Messner, 1994)

- Indikátory výsledku separace v PK
  - CD 3 + T lymfocyty – významný
  - Lymfocyty – náhradní
- Závažné nežádoucí komplikace jsme nepozorovali

# „Nová“ skupina pacientů – po CAR-T Transfuze /ery, trombo/ 55-66 % pacientů

- DESCAR - T studie transfuzí u 671 pacientů (S. Vic, 2024)
- Potřeba a význam transfuzí u pacientů léčených CAR – T
  - anti CD 19 přípravky u pacientů s DLBCL /axicel, tisacel, lisacel/

REGULAR ARTICLE  Check for updates



Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study)

Samuel Vic,<sup>1,\*</sup> Jean-Baptiste Thibert,<sup>2,\*</sup> Emmanuel Bachy,<sup>3</sup> Guillaume Cartron,<sup>4</sup> Thomas Gastinne,<sup>5</sup> Franck Morschhauser,<sup>6</sup> Fabien Le Bras,<sup>7</sup> Kamal Bouabdallah,<sup>8</sup> Fabien Despas,<sup>9</sup> Jacques-Olivier Bay,<sup>10</sup> Marie-Thérèse Rubio,<sup>11</sup> Mohamad Mohty,<sup>12</sup> Olivier Casasnovas,<sup>13</sup> Sylvain Choquet,<sup>14</sup> Cristina Castilla-Llorente,<sup>15</sup> Stéphanie Guidez,<sup>16</sup> Michaël Loschi,<sup>17</sup> Blandine Guffroy,<sup>18</sup> Sylvain Carras,<sup>19</sup> Laurianne Drieu La Rochelle,<sup>20</sup> Mathilde Guillet,<sup>21</sup> and Roch Houot<sup>22</sup>

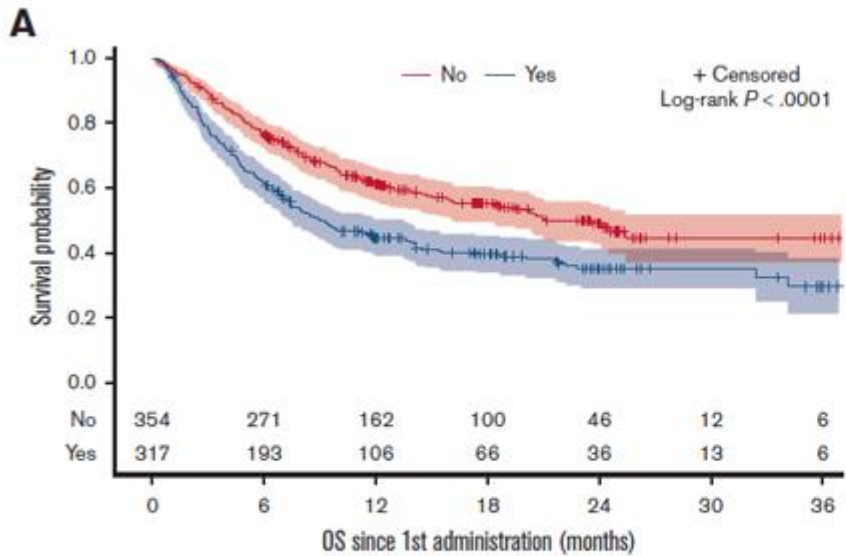
26 MARCH 2024 • VOLUME 8, NUMBER 6

Dove

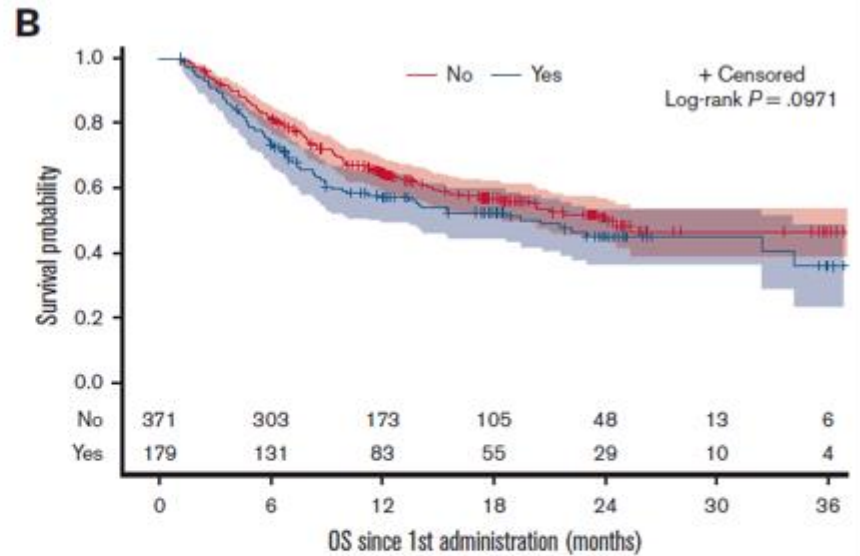
- CAR – HEMATOTOX skóre – cytopenie a zánětlivé markery CRP a feritin před lymfodeplecí

# Pacienti po CAR – T OS Transfuze + / Transfuze -

**A / RBC early** – do 1. měsíce po CAR-T / **B / RBC late** - do 6 měsíců



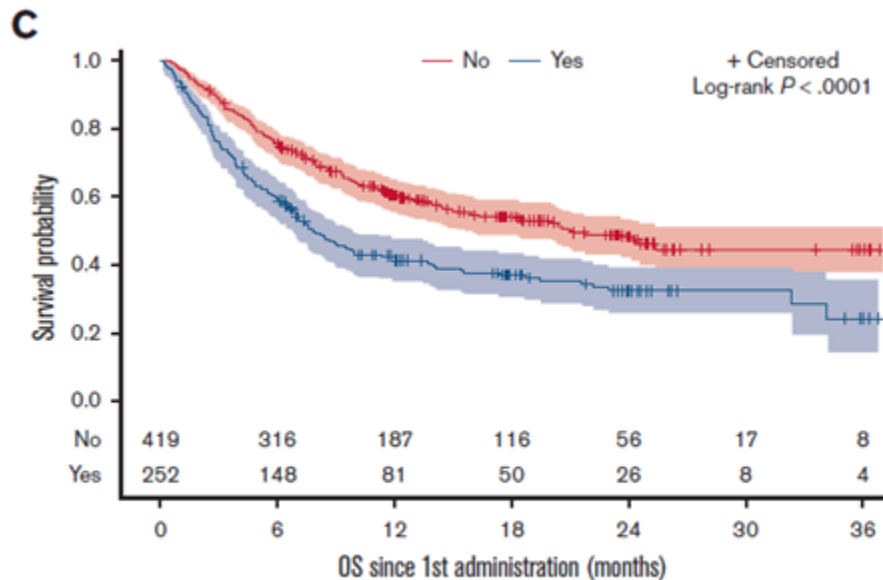
	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
No	354	44.1 % (156)	55.9 % (198)	21.1 (16.1 ; NA)
Yes	317	58.4 % (185)	41.6 % (132)	9.0 (7.4 ; 13.5)



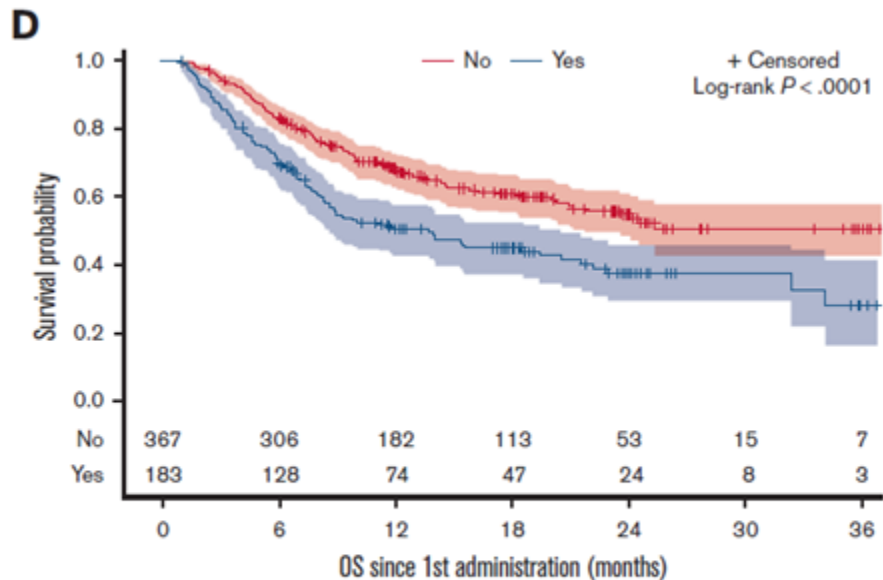
	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
No	371	40.7 % (151)	59.3 % (220)	24.1 (18.5 ; NA)
Yes	179	48.6 % (87)	51.4 % (92)	20.6 (11.9 ; 34.2)

# Pacienti po CAR – T OS Transfuze + / Transfuze -

## A / Plt early – do 1. měsíce po CAR-T / B / Plt late – do 6 měsíců



	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
No	419	44.4 % (186)	55.6 % (233)	21.1 (16.0 ; NA)
Yes	252	61.5 % (155)	38.5 % (97)	7.8 (6.8 ; 9.9)



	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
No	367	37.3 % (137)	62.7 % (230)	Not reached (21.8 ; NA)
Yes	183	55.2 % (101)	44.8 % (82)	13.8 (8.7 ; 20.6)

- Mortalita – zvýšená u transfundovaných pacientů
- Hematotoxicita CAR-T?

# CAR-T buněčná terapie – novinky, výhledy

- MNC aferéza
  - Optimalizace separace
- Účinnější CAR - T
  - Alogenní zdraví dárce
    - Více robustní T ly
- Zkrácení výrobních procesů
- Rozšíření indikací
- Transfuze a klinické souvislosti s CAR-T



Děkuji vám za vaši pozornost

