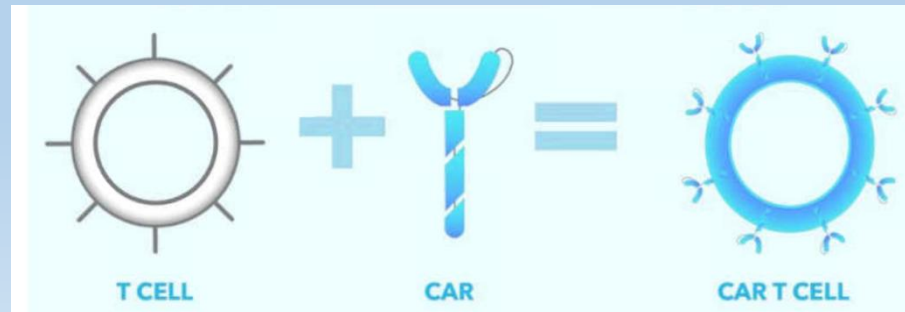
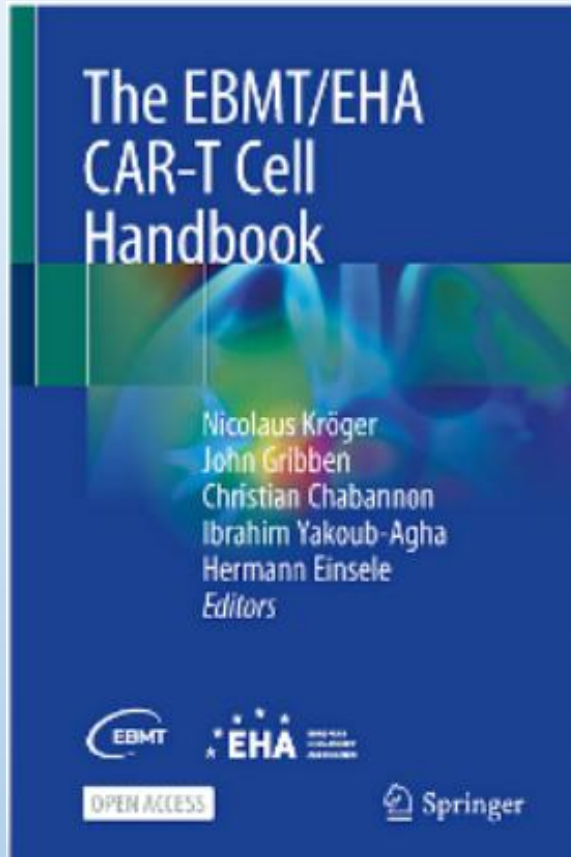


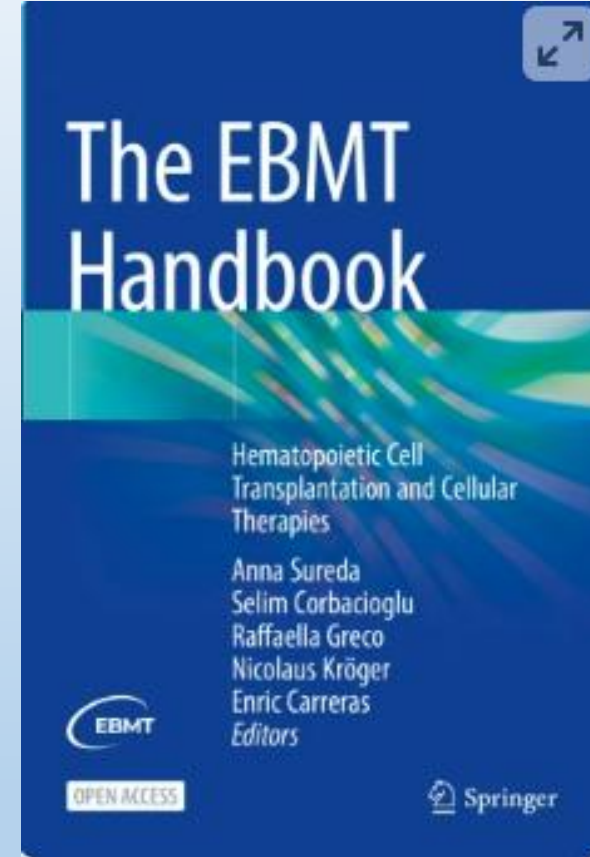
טיפולים תאיים לסרטן תופעות לוואי ורעילות קצרה וארוכת טווח ד"ר אורי גרינבוים המכון ההמטולוגי סורוקה



מקורות ללימוד על CAR T והשתלות:



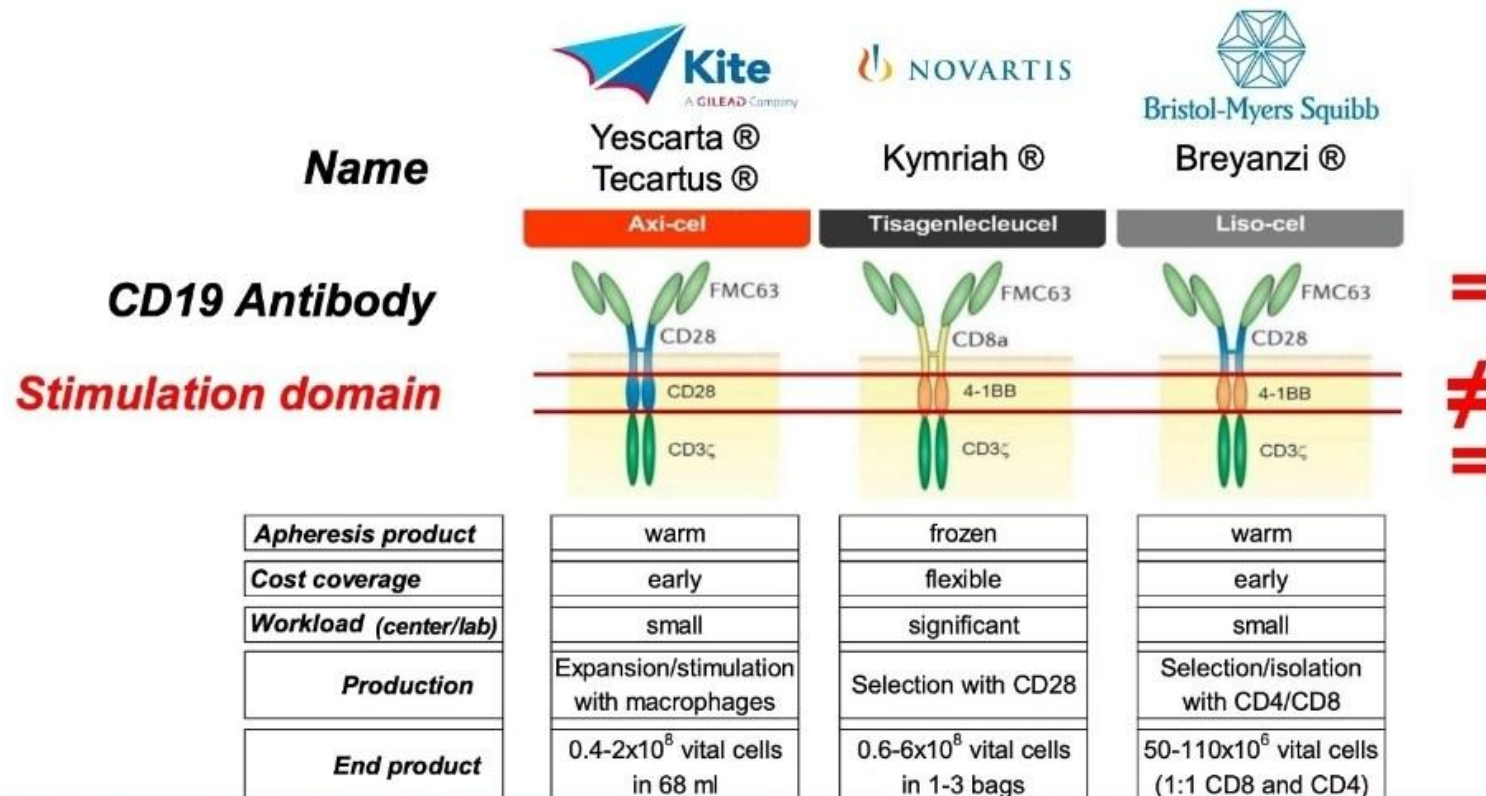
<https://www.ebmt.org/ebmteha-car-t-cell-handbook>



<https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook>

General Structure of a CAR

Different CARs will lead to different products



Domains:

- ScFv: Recognizes a specific tumor antigen
- Hinge and Transmembrane: Connects the scFv to the rest of the CAR
- Intracellular: Contains two domains that provide costimulatory signals to activate the CAR-T cell after it recognizes a tumor antigen through the scFV
- The CAR construct is packaged in a retrovirus or lentivirus and then transduced to the T cell

גורמים מנבאי רעילות- מאפייני המוצר:

Persistence vs. Expansion

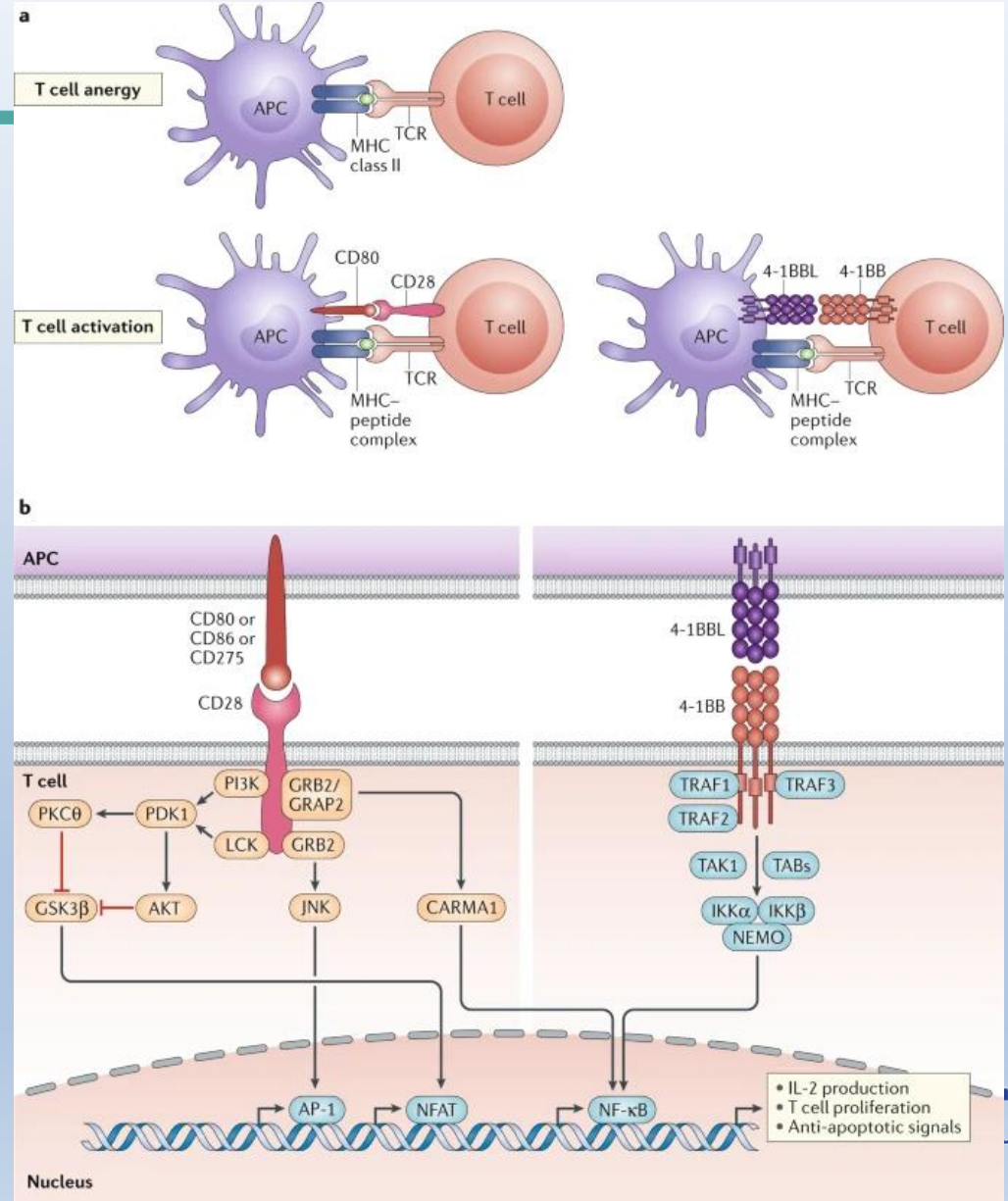
| Product | Domain structure of CAR construct | | | | | Viral vector |
|---|-----------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| | Antigen-binding domain | Hinge region | Transmembrane region | Costimulatory domain | T cell-activation domain | |
| Axicabtagene ciloleucel and brexucabtagene autoleucel | Anti-CD19 scFv | CD28 | CD28 | CD28 | CD3 ζ | γ -Retrovirus |
| Tisagenlecleucel | Anti-CD19 scFv | CD8 α | CD8 α | 4-1BB | CD3 ζ | Lentivirus |
| Lisocabtagene maraleucel | Anti-CD19 scFv | IgG4 | CD28 | 4-1BB | CD3 ζ | Lentivirus |



CD28 vs 4-1BB

- Preclinical studies

- **CD28** costimulatory domain have typically been shown to release **higher quantities of cytokines**, including IL-2, IFN γ and/or TNF, than T cells expressing 4-1BB-costimulated CARs
- **Greater persistence** of T cells with CARs containing a **4-1BB** versus a CD28 costimulatory domain has been demonstrated in some mouse models



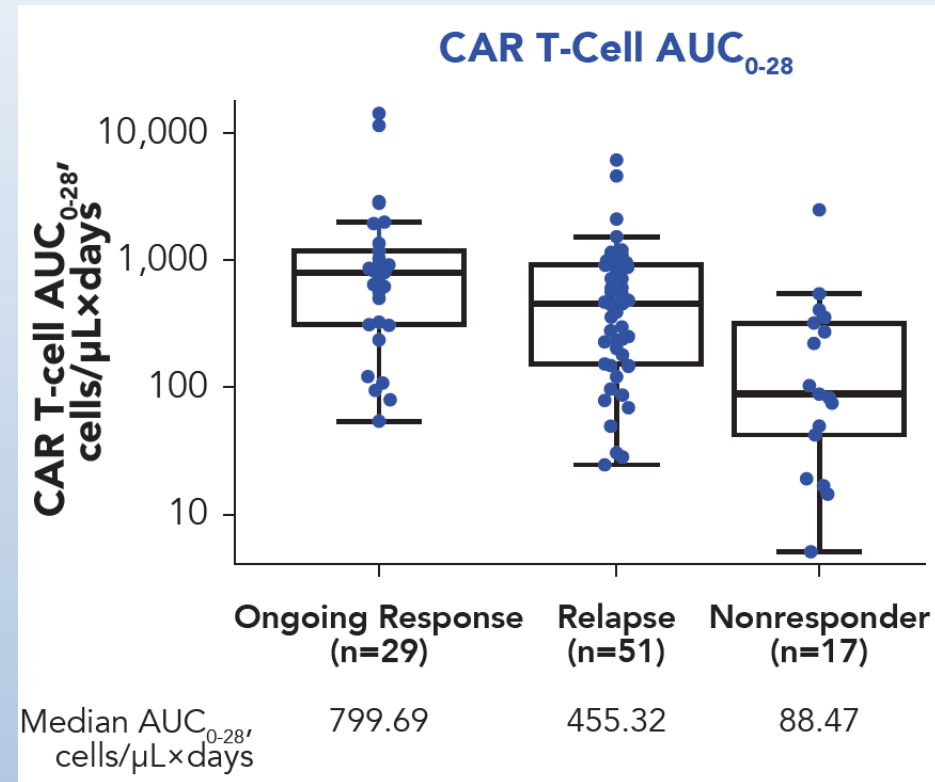
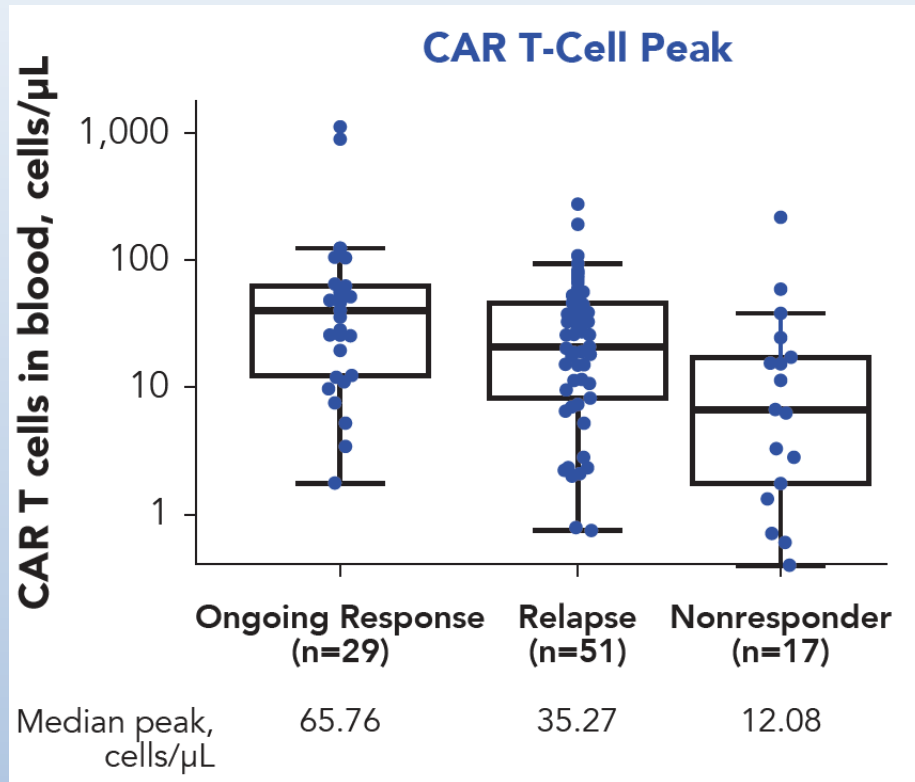
Review Article | Published: 06 July 2021

A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains

Kathryn M. Cappell & James N. Kochenderfer

Nature Reviews Clinical Oncology 18, 715–727 (2021) | Cite this article

Early CAR T-Cell Expansion Associates With Ongoing Response at Month 60



- Median peak CAR T-cell levels were numerically higher in patients with ongoing response at Month 60 and were considerably lower in patients who relapsed and nonresponders
- A similar trend was observed with CAR T-cell expansion by area under the curve from Day 0 to 28

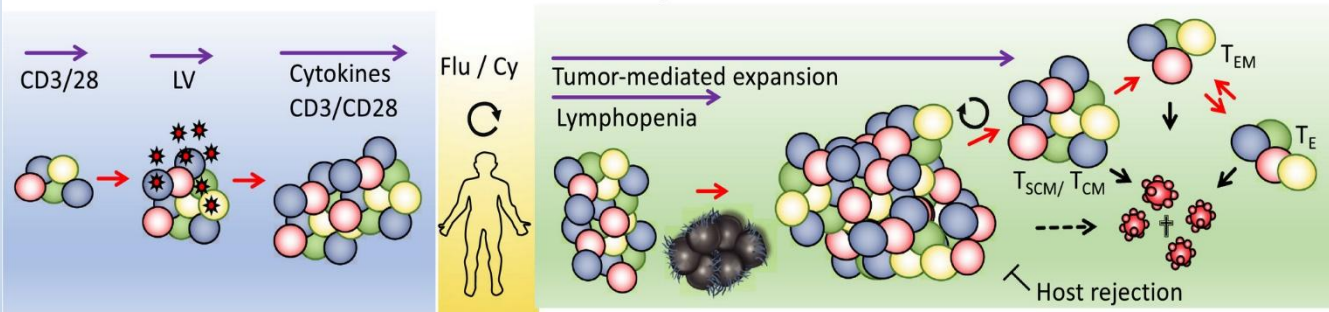
Ongoing response is defined as responders (CR or PR) who did not have PD or die by the data cutoff. Four patients did not have evaluable post-infusion samples to allow determination of CAR T-cell peak and AUC.

AUC₀₋₂₈, area under the curve from Day 0 to 28; CAR, chimeric antigen receptor; CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response.

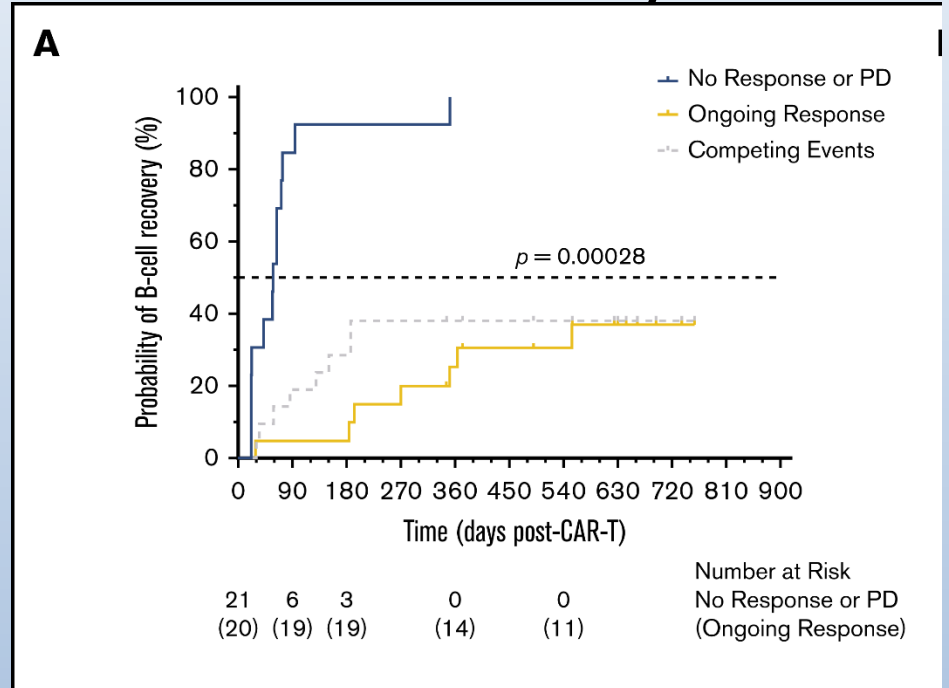
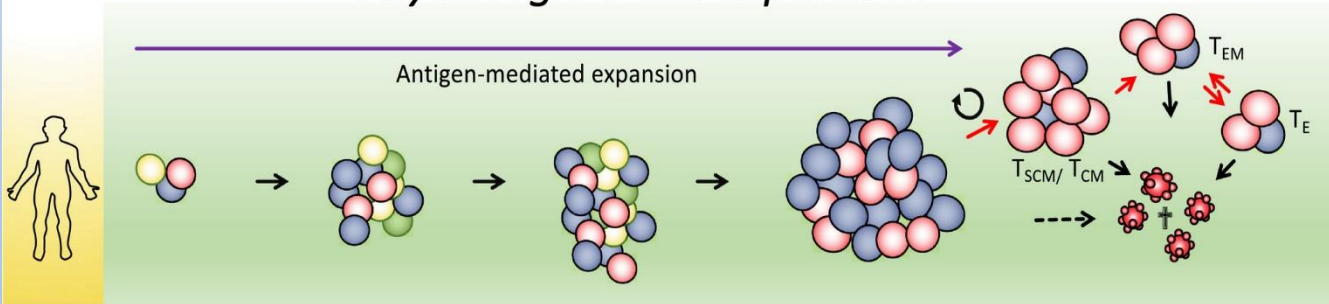
CAR T persistence

- B cell aplasia is a marker for CAR T efficacy

CAR T cell expansion

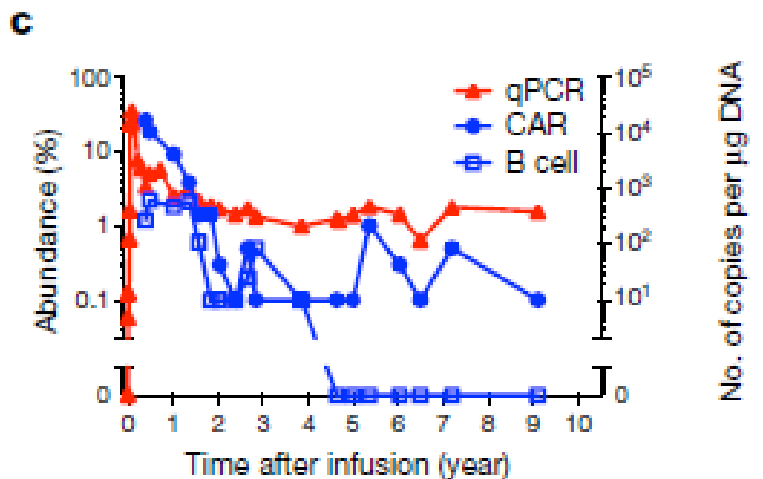
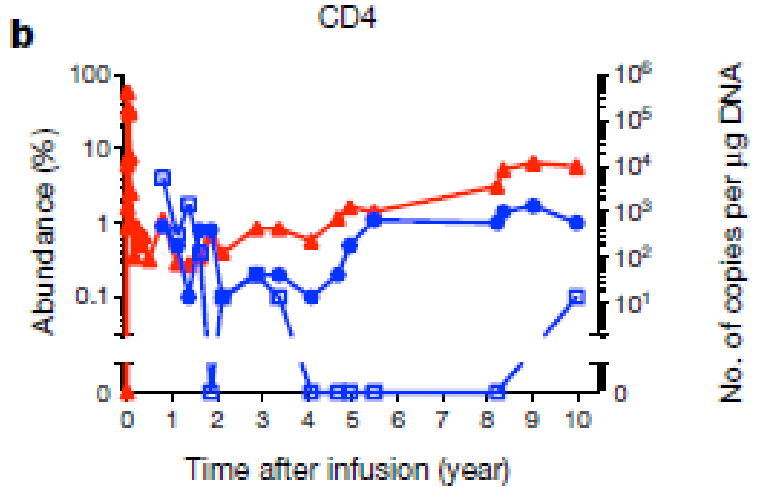


Physiologic T cell expansion



Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucel therapy for large B-cell lymphoma

Long term persistence



[nature](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | Published: 02 February 2022

Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4^+ CART cells

CD28 vs 4-1BB- toxicity

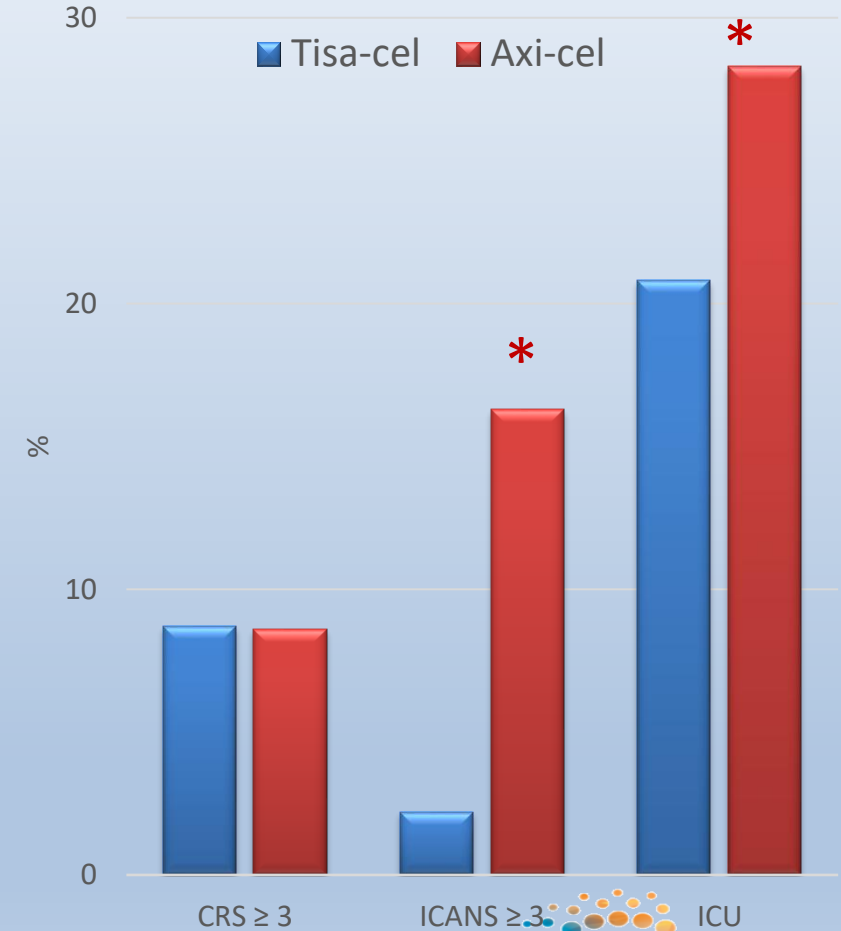
| | |
|-------------------|------------------|
| Tisa-cel N=264 | Axi-cel N=441 |
|-------------------|------------------|

Predictive factors CRS 3-5

| Variable and modality | OR, 95%IC | P-value |
|-------------------------------------|-------------------|---------|
| Bulk (5 cm) | 2.741 [1.51;4.94] | 0.0008 |
| Age < 65 years | 1.843 [0.99;3.41] | 0.05 |
| CRP ≥ 30 mg/L (lymphodepletion) | 1.967 [1.07;3.60] | 0.0287 |
| De novo DLBCL (NOS, PMBCL, DHL/THL) | 3.520 [1.06;11.6] | 0.0390 |

Predictive factors ICANS 3-5

| Variable and modality | OR, 95%IC | P-value |
|--|-------------------|---------|
| SEX Female | 1.748 [1.51;4.94] | 0.0238 |
| CRP ≥ 30 mg/L (lymphodepletion) | 1.807 [1.51;4.94] | 0.0288 |
| Bridging: Bridge SD/PD vs Bridge CR/PR | 2.868 [1.51;4.94] | 0.0077 |
| Bridging: No bridge vs Bridge CR/PR | 4.069 [1.51;4.94] | 0.0019 |



* p=0.02

nature medicine ARTICLES
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>
 Check for updates

OPEN
A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma

NATURE MEDICINE | VOL 28 | OCTOBER 2022 | 2145-2154 | www.nature.com/naturemedicine

שני סיפורי מקרה:

- בן 36, AGGRESSIVE B CELL LYMPHOMA - רפרקטורי לקו ראשון.
- קיבל טיפול קו שני ב YESCARTA
- יום +1 - CRS - עד דרגה 2, ממושך .
- יום +6 הדרדרות נוירולוגית מהירה. פרכוסים אחרי 12 שעות.
- 3 ימים – מונשם ומורדם בטיפול נמרץ.
- התעוררות- אמנזיה...

שני סיפורי מקרה:

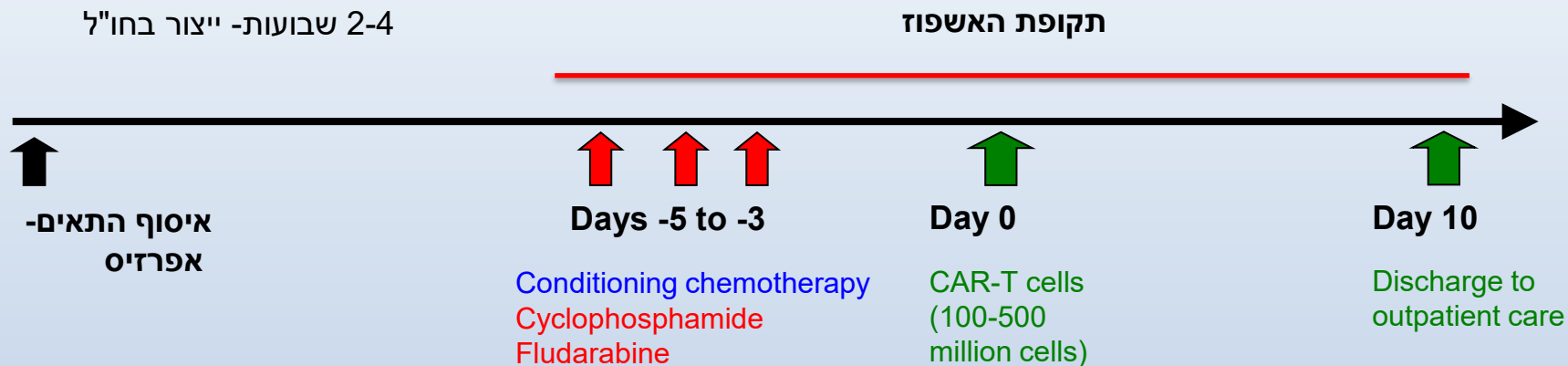
- בת 69, DLBCL - הגיבה לקו ראשון. חזרת המחלה לאחר מספר חודשים.
- קיבל טיפול קו שני ב YESCARTA.
- CRS דרגה 1, ICANS דרגה 1.
- כחודש לאחר CAR T - תחילת ירידת ספירות הדם.
– מגיבה ל GCSF, אך בהמשך מאבדת תגובה
- מפתחת פאנציטופניה עמוקה ועקשנית כמעט שנה לאחר ההשתלה, למרות רעילות קלה בזמן ההשתלה.

קרל פון קלאוזביץ
Carl Philipp Gottfried von Clausewitz



"המלחמה היא ממלכת אי-הוודאות"

סכמת הטיפול



• רעילות מוקדמת

– CRS

– ICANS

– זיהומים

• רעילות מאוחרת

– ציטופניה- ICAHT

– IEC-HS

– זיהומים

• שלבי הטיפול:

• איסוף התאים- יום אחד

• הכנת המוצר (במפעל החברה בחו"ל)- 2-4 שבועות

• אשפוז

• כימותרפיה- יום מינוס 5 עד מינוס 3

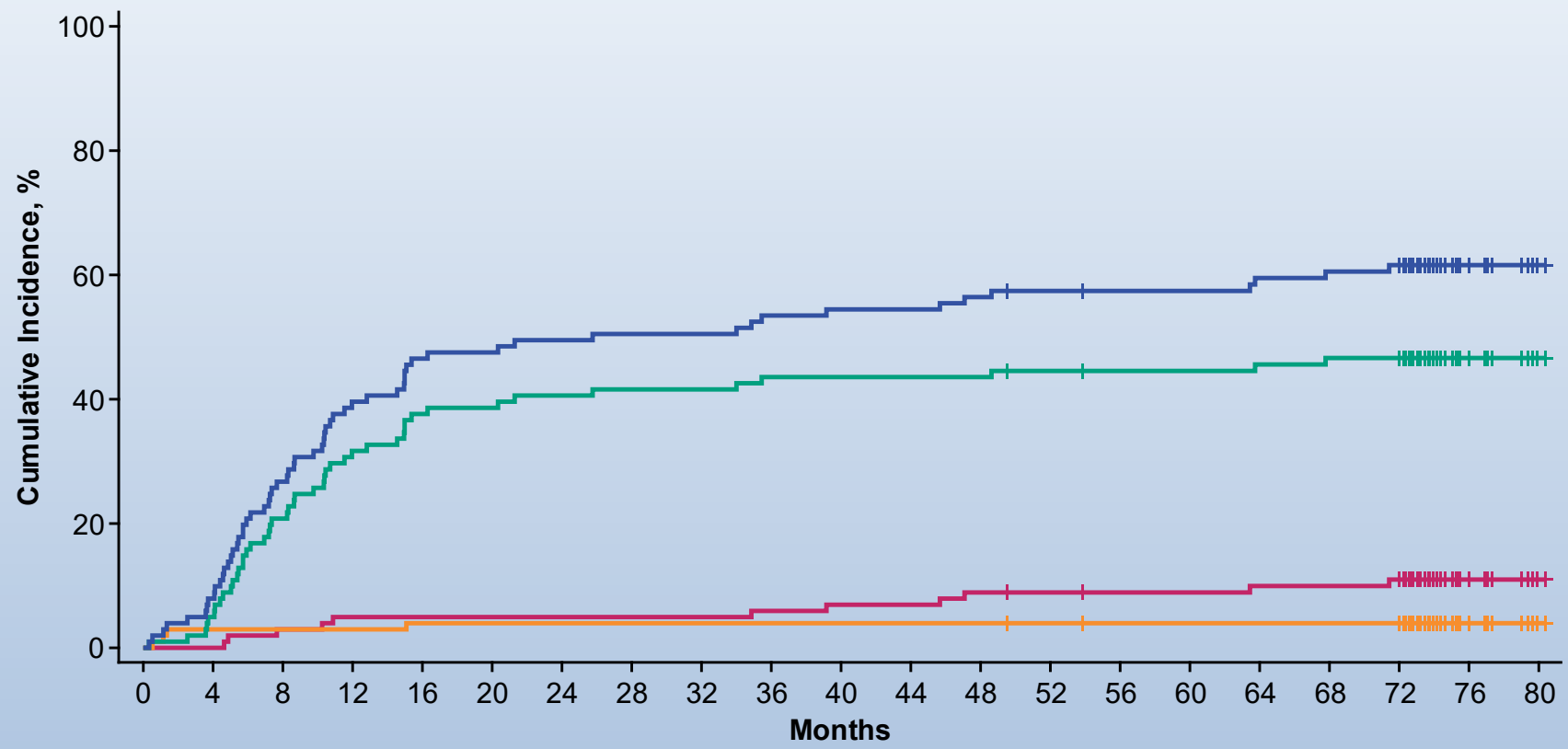
• השתלה- יום 0- המוצר מתקבל על ידי בנק הדם, מופשר ליד מיטת החולה

• אשפוז עד יום 10 להשגחה

• המשך מעקב לאחר השחרור



Zuma 1- Cumulative Incidence of Death



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| All deaths at risk | 101 | 93 | 74 | 61 | 54 | 53 | 51 | 50 | 50 | 47 | 46 | 46 | 44 | 42 | 41 | 41 | 39 | 38 | 37 | 13 | 1 |
| Death events due to PD | 0 | 5 | 21 | 32 | 38 | 39 | 41 | 42 | 42 | 44 | 44 | 44 | 44 | 45 | 45 | 45 | 46 | 47 | 47 | 47 | 47 |
| Death events due to axi-cel-related AE | 0 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Death events due to other reasons | 0 | 0 | 3 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 9 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 |

AE, adverse event; axi-cel, axicabtagene ciloleucel; PD, disease progression.

רעילות הטיפול- רעילות מוקדמת

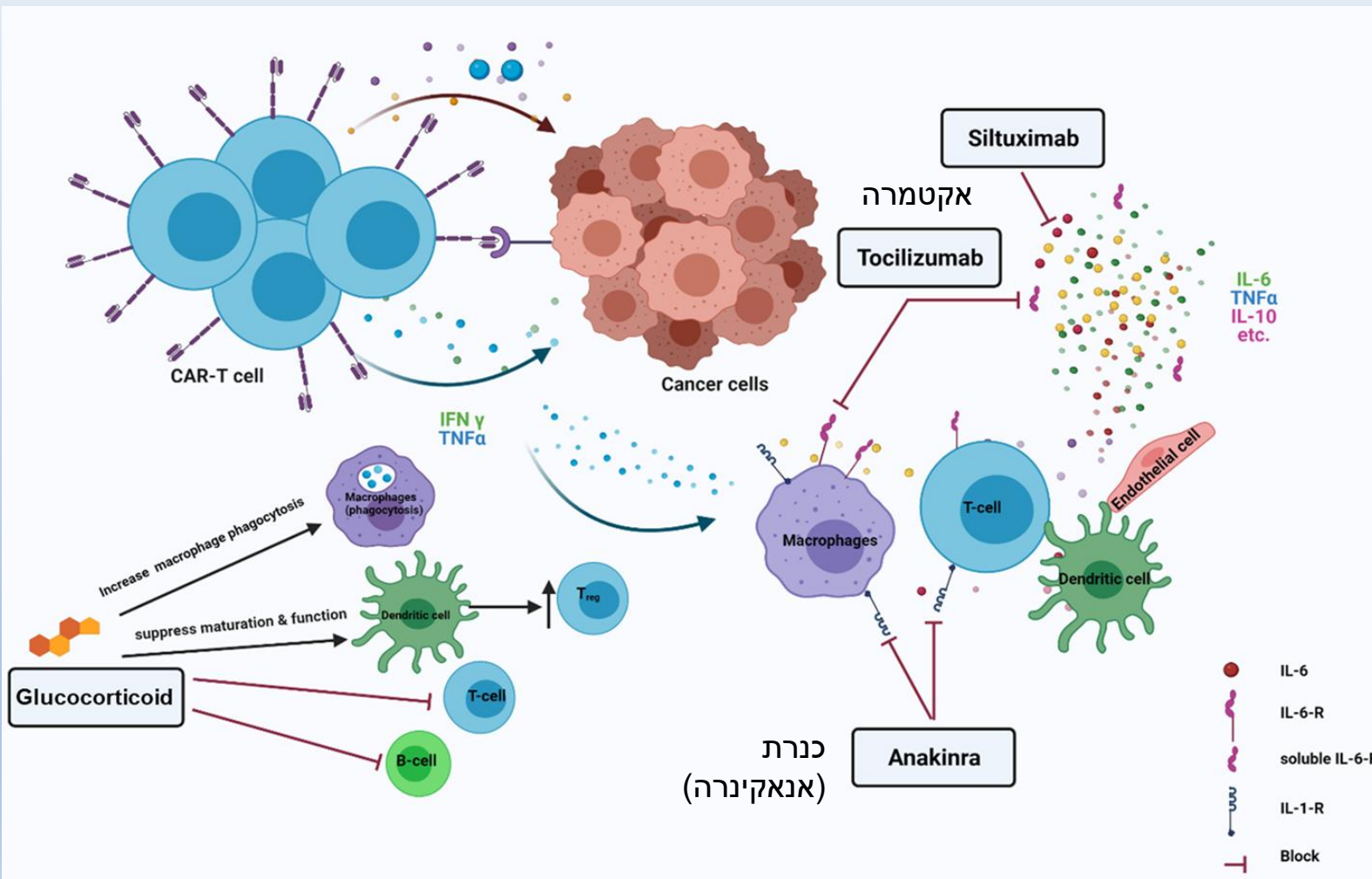
• רעילות מוקדמת

CRS-

ICANS-

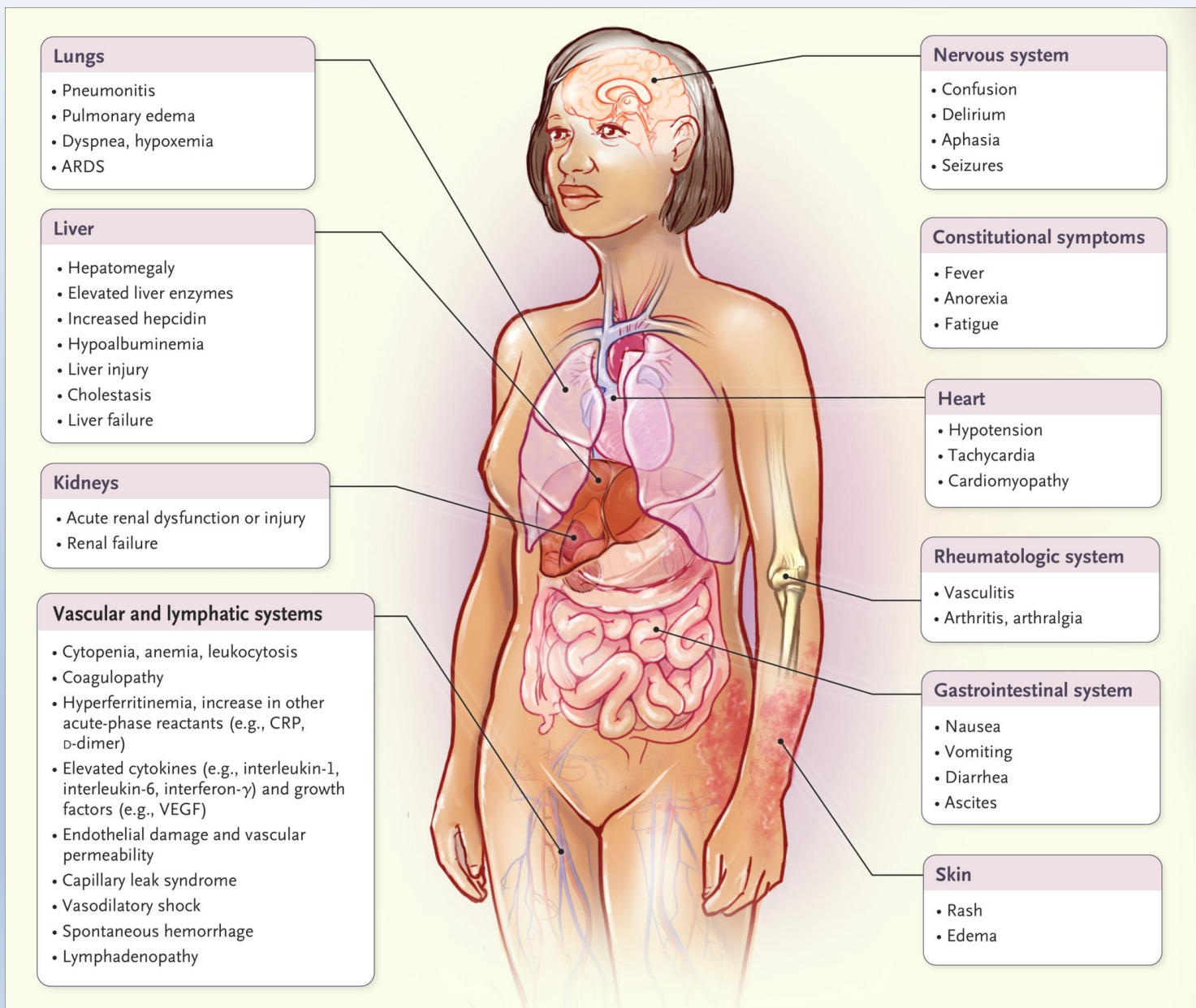
זיהומים-

CYTOKINE RELEASE SYNDROME- CRS



- Activated CAR-T cells release IFN γ and TNF α , which activate macrophages.
- Activated macrophages secrete cytokines, including IL-1, IL-6, and TNF α .
- Other cell types become activated from pro-inflammatory cytokines.
 - Endothelial cell activation: increased vascular permeability.
 - Dendritic cell activation: increased antigen presentation.
- Inflammation increases following activation of multiple cell types, leading to CRS.
- Cytokine antagonists (Siltuximab, Tocilizumab, Anakinra) can reduce this inflammatory process.

Toxicity associated with CAR T cell therapy: CRS



- Systemic inflammatory response caused by cytokines released by CAR-T cells and other immune cells and results in reversible organ dysfunction

• **DDx- Infections!**

CRS - דירוג החומרה

- השאלות החשובות:

- האם היה חום (24 שעות אחרונות)

- האם יש ירידת לחץ דם

- פרסורים?

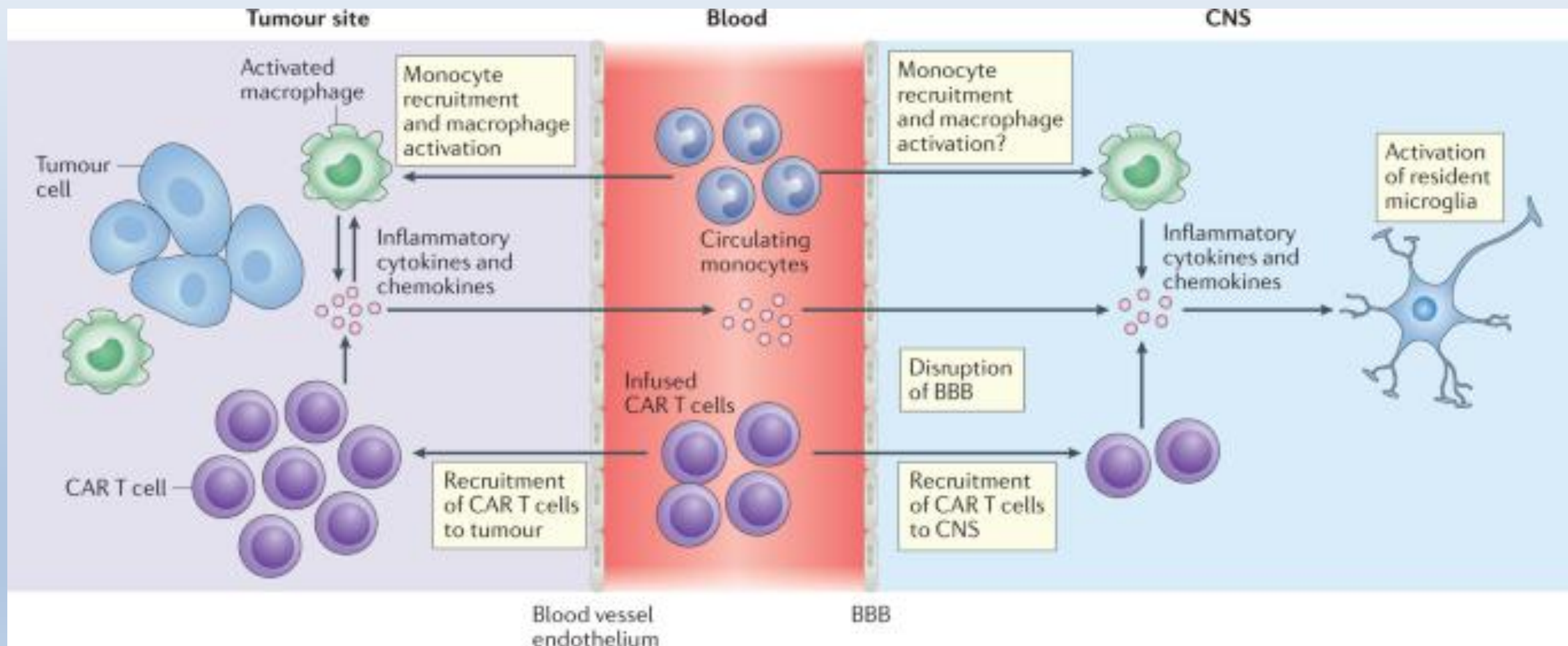
- האם יש ירידת חמצן בדם?

- כמה חמצן צריך?

CRS - דירוג החומרה

| דרגה 4 | דרגה 3 | דרגה 2 | דרגה 1 | |
|---|---|---|--------|------------|
| V | V | V | V | חום מעל 38 |
| נמוך- צורך במספר פרסורים | נמוך- צורך בפרסור | נמוך- מגיב לנוזלים | תקין | לחץ הדם |
| דורש הנשמה בלחץ חיובי (כולל CIPAP, BIPAP וכו) | נמוך- דורש high flow או מסכת חמצן | נמוך- דורש חמצן במינון נמוך (משקפיים) | תקין | חימצון הדם |

ICANS- IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME



ICANS - דירוג החומרה

- השאלות החשובות:

- ציון ICE

- מצב הכרה

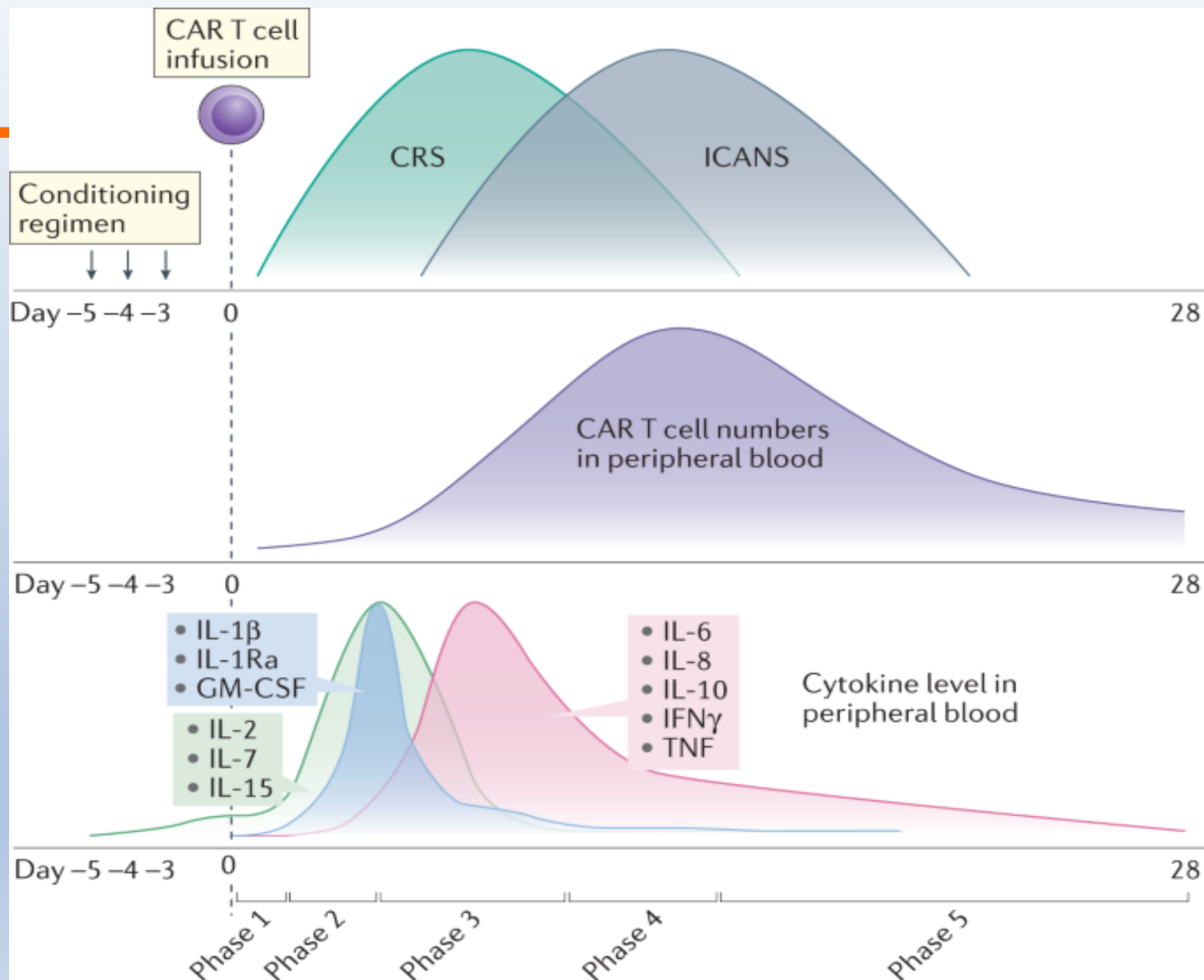
- פרכוסים

- ממצאים מוטוריים\שיתוק

- עליית לחץ תוך גולגולתי

ICANS - דירוג החומרה

| דרגה 4 | דרגה 3 | דרגה 2 | דרגה 1 | |
|--|---|-------------|-----------------|----------------|
| 0 (אינו מסוגל לבצע) | 0-2 | 3-6 | 7-9 | ICE |
| לא ניתן להעיר | מתעורר במגע | מתעורר לקול | מתעורר ספונטנית | רמת הכרה |
| פרקוס ממושך- מעל 5 דקות, או פרקוסים חוזרים ללא חזרה למצב הכרה ביניהם | פרקוס קליני כלשהו שחולף מהר או פרקוס ב EEG בלבד | ללא | ללא | פרקוס |
| סימנים ממוקדים מוטורים | ללא | ללא | ללא | ממצאים מוטורים |
| בצקת מוחית נרחבת | בצקת פוקלית | ללא | ללא | עלית ICP |



RATES OF CRS IN CD19 CAR-T CLINICAL TRIALS

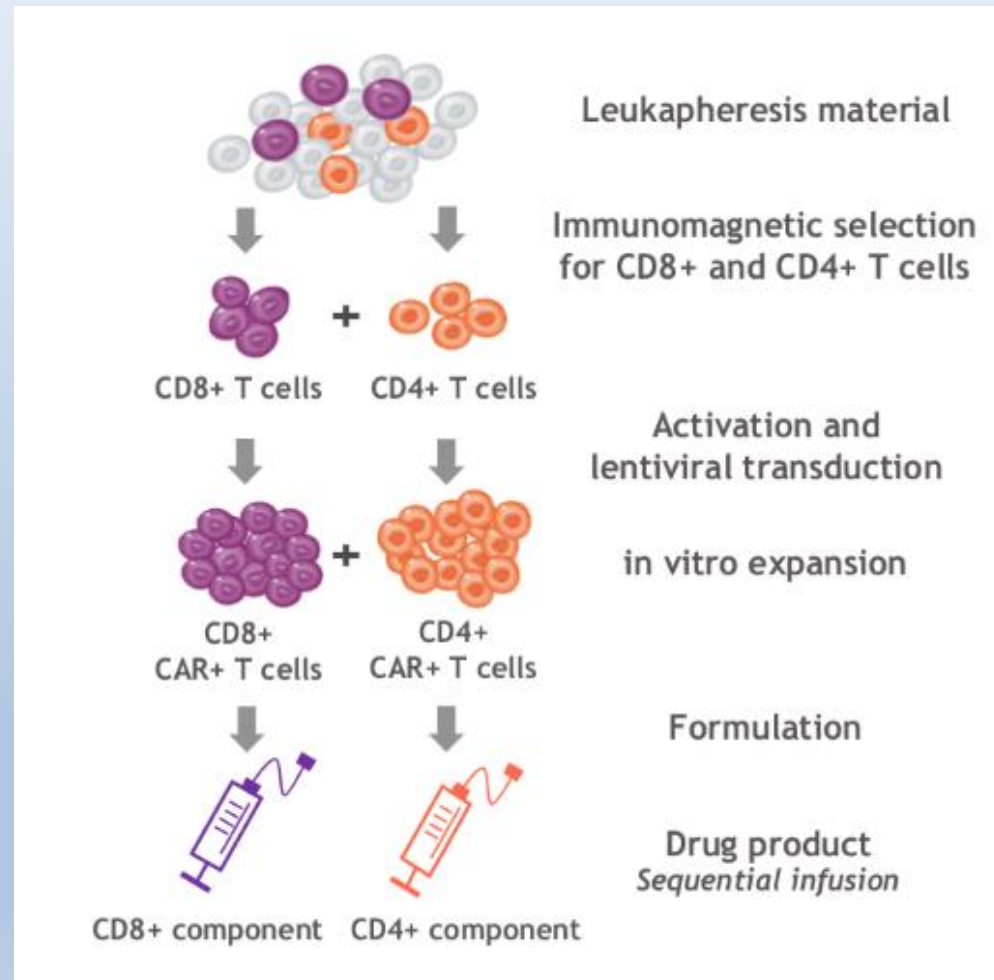
| Study | Dx | Product | CRS | sCRS | Median days to CRS onset (range) | Median duration of CRS (range) days | ICANS, severe ICANS | References |
|-----------|------------------------|---------------------------|-----|------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|--|
| Juliet | DLBCL | Tisagenlecleucel | 58% | 22% | 3 (1-9) | 7 (2-30) | 21%/12% | Schuster et al. N Engl J Med, 2019 |
| Transcend | DLBCL, PMBCL, MCL, TFL | Lisocabtagene maraleucel | 42% | 2% | 5 (1-14) | NR | | Abramson et al. Lancet, 2020 |
| Zuma-1 | DLBCL | Axicabtagene ciloleucel | 92% | 11% | 2 (1-12) | 8 (NR) | 67%/33% | Neelapu et al. N Engl J Med, 2017 Locke et al. Lancet Oncol, 2019 |
| | ALL, CLL, NHL | CD19 CAR-T | 70% | 12% | 2 (1-19) | 3 (1-15) | | Hay et al. Blood 2017 |
| | B-ALL | Tisagenlecleucel | 77% | 44% | 3 (1-22) | 8 (1-36) | | Maude et al. N Engl J Med, 2018 |
| | B-ALL | MSK CD19 CAR-T | 85% | 26% | NR | NR | | Park et al. N Engl J Med, 2018 |
| Zuma-2 | MCL | Brexucabtagene autoleucel | 62% | 15% | 2 (1-13) | 11 (NR) | | Wang et al. N Engl J Med, 2020 |
| Zuma-3 | ALL | Brexucabtagene autoleucel | 93% | 31% | 2 (1-5) | 9 (7-14) | | Shah et al. Blood, 2021 |

The new kid on the block- liso-cel

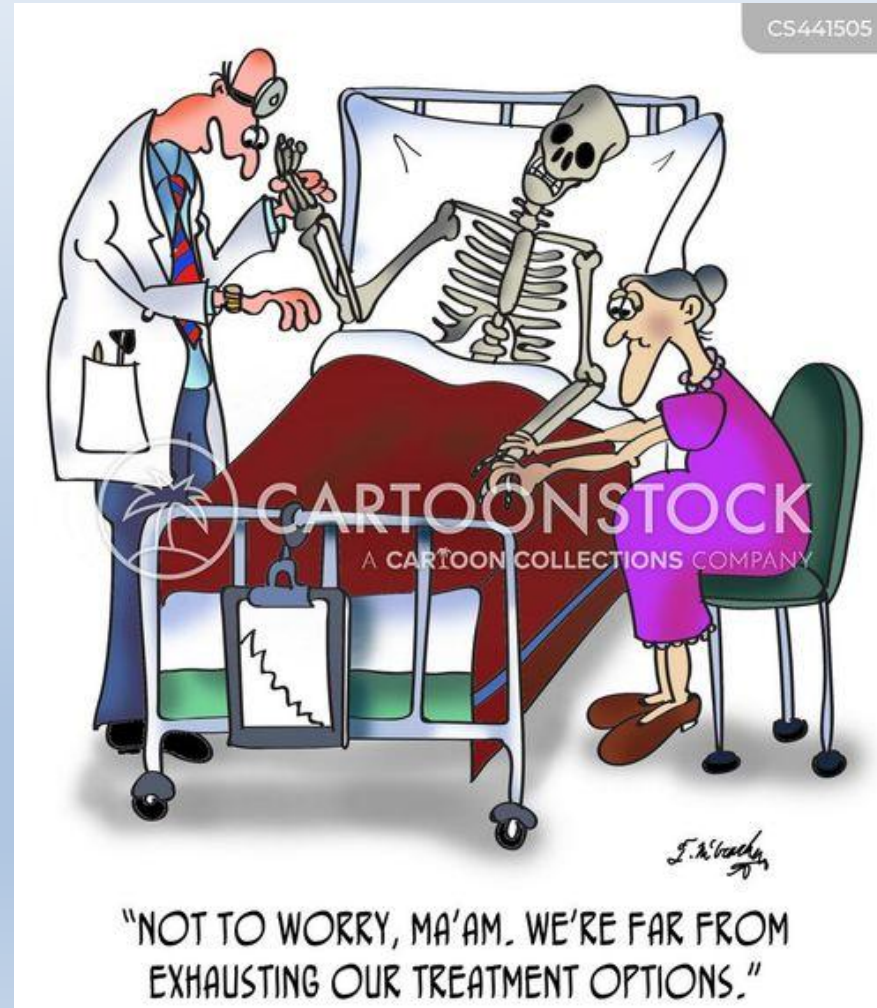
ZUMA 7 & TRANSFORM 3 YR results^{1,2}

| YESCARTA | | Breyanzi |
|-----------------------------|---------------------|--|
| 47.2 mo | Follow-up | 33.9 mo |
| 83% | ORR | 87% vs. 49% |
| 65% | CR | 74% vs. 43% |
| 10.8 mo | mEFS | 29.5 mo vs. 2.4 mo |
| 14.7 mo | mPFS | NR vs. 6.2 mo |
| mOS NR 56% | mOS 36 mo rate | NR vs. NR 63% vs. 52% |
| 92% / 6% | % CRS (All Gr/Gr3+) | 49% / 1% |
| 61% / 21% | % NT (All Gr/Gr3+) | 12% / 4% |
| 25% | ICU admission % | 4% |

No head-to-head studies have been conducted and therefore no direct comparisons of safety and efficacy are possible. Fo



ואיך מטפלים?



CRS - דירוג החומרה

| דרגה 4 | דרגה 3 | דרגה 2 | דרגה 1 | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|--------|------------|
| V | V | V | V | חום מעל 38 |
| נמוך- צורך במספר פרסורים | נמוך- צורך בפרסור | נמוך- מגיב לנוזלים | תקין | לחץ הדם |
| דורש הנשמה בלחץ חיובי (כולל BIPAP, CIPAP וכו) | נמוך- דורש high flow או מסכת חמצן | נמוך- דורש חמצן במינון נמוך (משקפיים) | תקין | חימצון הדם |

בירור זיהומי בעת הופעת CRS

• בדומה לכל חולה נויטרופני:

– קליניקה – בדיקה גופנית קפדנית

– הדמיה – CT או MRI - בהתאם לקליניקה

– תרביות!

– טיפול אמפירי – אנטיביוטיקה


nature medicine

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

[nature](#) > [nature medicine](#) > [articles](#) > article

Article | [Published: 13 March 2023](#)

A non-antibiotic-disrupted gut microbiome is associated with clinical responses to CD19-CAR-T cell cancer immunotherapy

[Christoph K. Stein-Thoeringer](#), [Neeraj Y. Saini](#) , [Eli Zamir](#), [Viktoria Blumenberg](#), [Maria-Luisa Schubert](#), [Uria Mor](#), [Matthias A. Fante](#), [Sabine Schmidt](#), [Eiko Hayase](#), [Tomo Hayase](#), [Roman Rohrbach](#), [Chia-Chi Chang](#), [Lauren McDaniel](#), [Ivonne Flores](#), [Rogier Gaiser](#), [Matthias Edinger](#), [Daniel Wolff](#), [Martin](#)

Search Institution
Library



[Nair](#), [Dai Chihara](#), [Luis E. Fayad](#), [Sairah Ahmed](#), [Swaminathan P. Iyer](#), ...

CRS - טיפול

| | |
|--|--|
| <p>אנשים רגילים מורידים חום: ACAMOL OPTALGIN</p> |  |
| <p>פנימאים מורידים חום: PERFALGAN NSAIDS</p> |  |
| <p>טיפול נמרץ מורידים חום: MUSCLE RELAXANTS COOLING BLANKET VVHDF</p> |  |
| <p>המטולוגים מורידים חום: DEXAMETHASONE ACTEMRA ANAKINRA</p> |  |

• דרגה 1 – טיפול תומך.

– אקמול, נוזלים

– בירור זיהומי

• דרגה 2 ומעלה

– אקטמרה- מינון:

Patient >30Kg: 8 mg/kg IV

Patient <30kg: 12mg/kg IV

– דקסקורט במינון נמוך- הולך ועולה

• דרגות מתקדמות- מינוני סטרואידים

גבוהים, אנקינרה?

EBMT recommendations

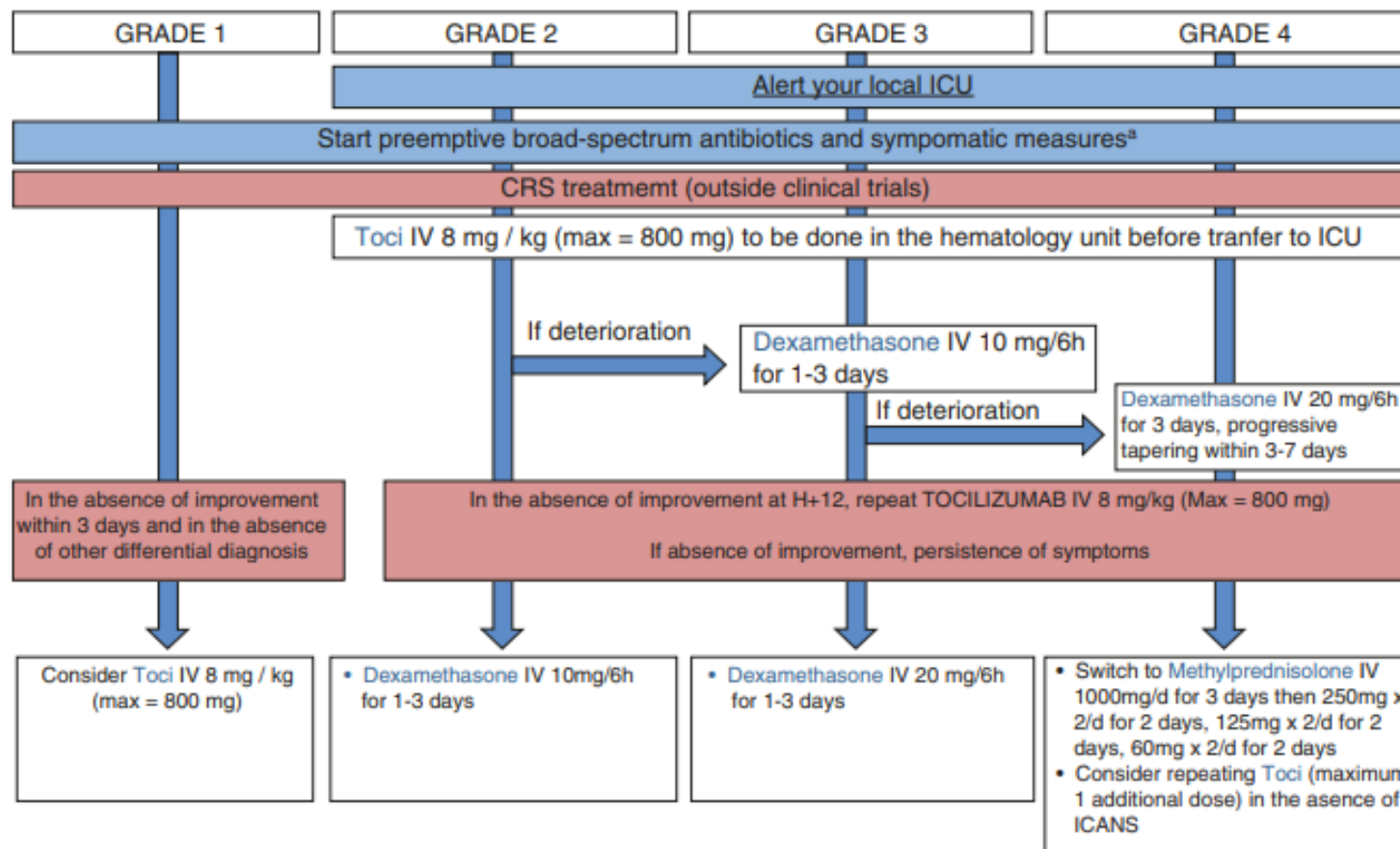
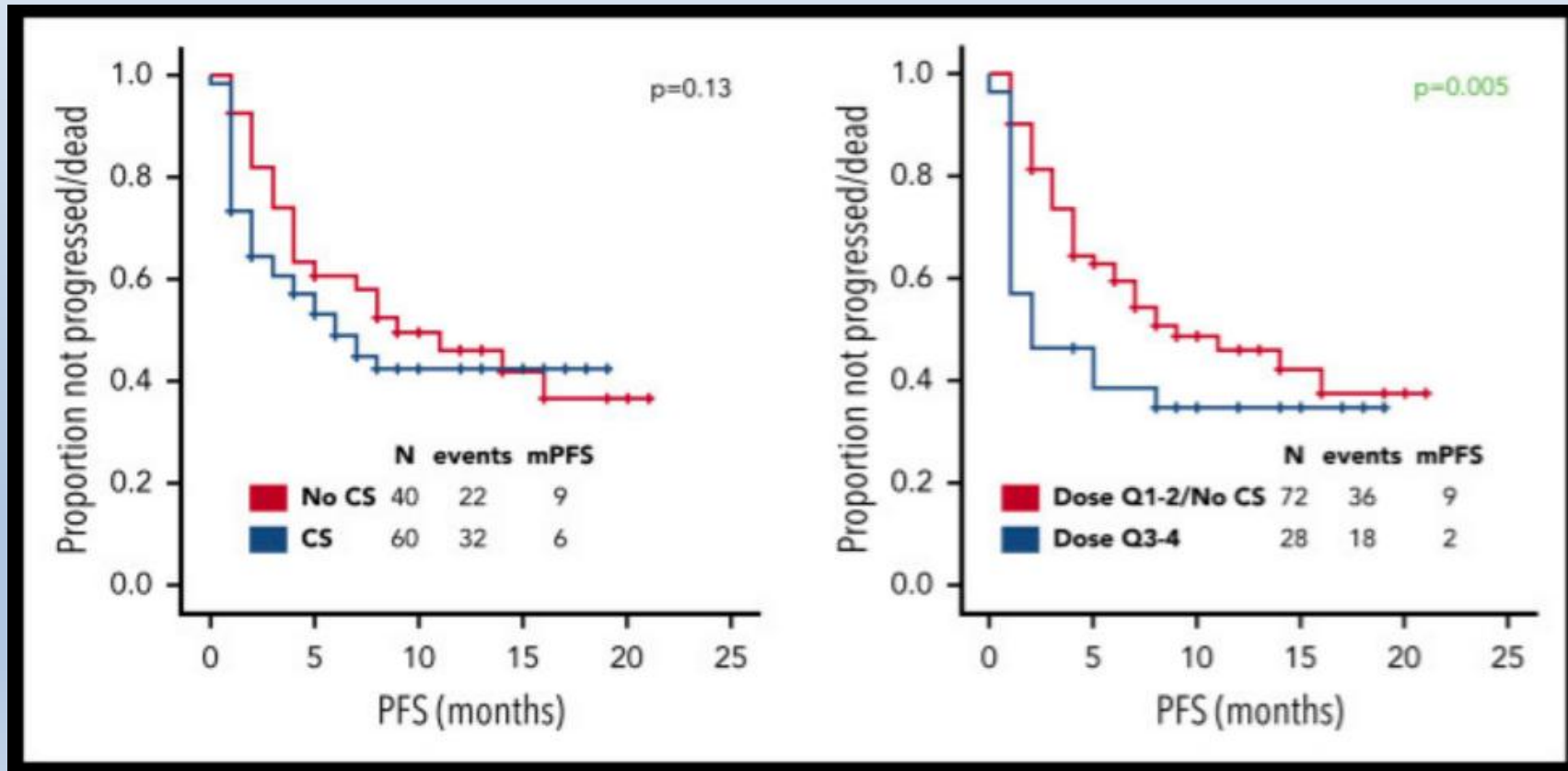


Fig. 26.1 Management of CRS—Modified according to EBMT recommendations

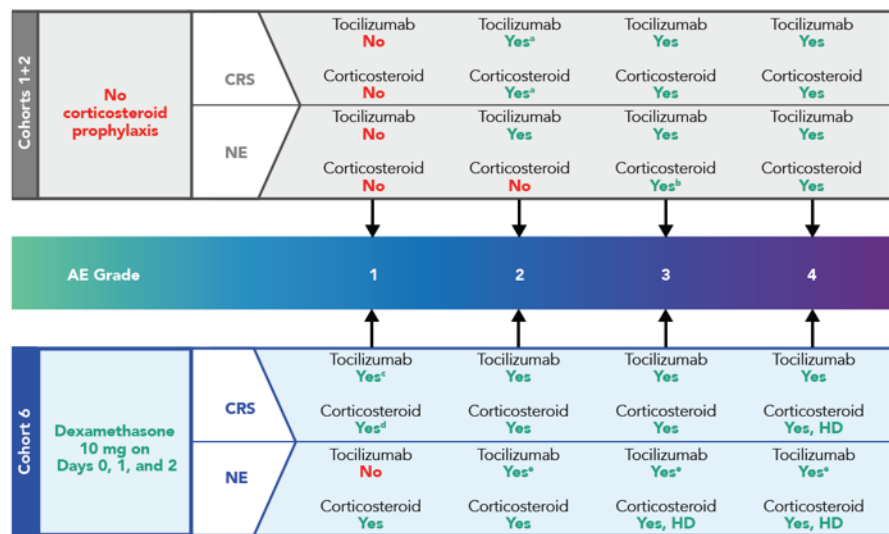
Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma

Paolo Strati¹, Sairah Ahmed¹, Fateeha Furqan¹, Luis E Fayad¹, Hun J Lee¹, Swaminathan P Iyer¹,

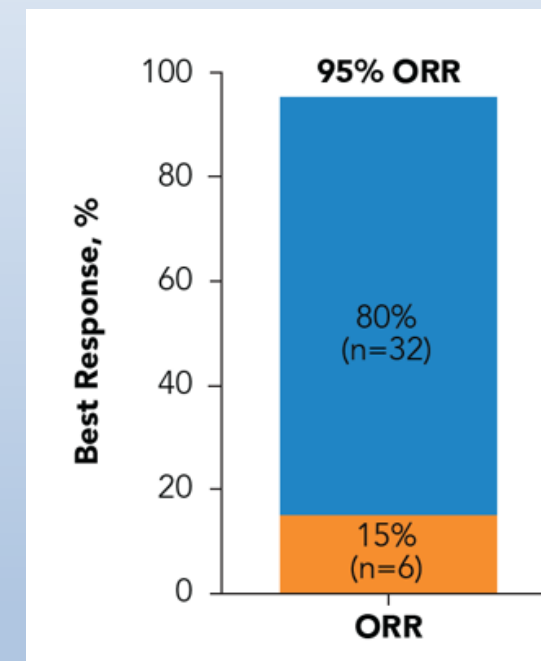
סטרואידים-להיות או לא להיות?



ZUMA-1 Toxicity Management Strategy



| | Cohort 6 (N=40) |
|---|-----------------|
| CRS, n (%) | 32 (80) |
| Worst Grade 1, n (%) | 14 (35) |
| Worst Grade 2, n (%) | 18 (45) |
| Worst Grade ≥3, n (%) | 0 (0) |
| Median time to onset ^a of any grade CRS (range), days | 5 (1-15) |
| Median duration of any grade CRS (range), days | 4 (1-11) |
| Neurologic event, n (%) | 23 (58) |
| Worst Grade 1, n (%) | 9 (23) |
| Worst Grade 2, n (%) | 7 (18) |
| Worst Grade ≥3, n (%) | 7 (18) |
| Median time to onset ^a of any grade neurologic event (range), days | 6 (2-162) |
| Median duration of any grade neurologic event (range), days | 19 (1-438) |



1. Oluwole OO, et al. *Blood*. 2021;138(suppl 1):2832.
2. Lee DW, et al. *Blood*. 2014;124:188-195.
3. Topp MS, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16:57-66.

ICANS - דירוג החומרה

| דרגה 4 | דרגה 3 | דרגה 2 | דרגה 1 | |
|--|---|-------------|-----------------|----------------|
| 0 (אינו מסוגל לבצע) | 0-2 | 3-6 | 7-9 | ICE |
| לא ניתן להעיר | מתעורר במגע | מתעורר לקול | מתעורר ספונטנית | רמת הכרה |
| פרקוס ממושך- מעל 5 דקות, או פרקוסים חוזרים ללא חזרה למצב הכרה ביניהם | פרקוס קליני כלשהו שחולף מהר או פרקוס ב EEG בלבד | ללא | ללא | פרקוס |
| סימנים ממוקדים מוטורים | ללא | ללא | ללא | ממצאים מוטורים |
| בצקת מוחית נרחבת | בצקת פוקלית | ללא | ללא | עלית ICP |

בירור זיהומי בעת הופעת תסמינים נוירולוגיים

SHORT COMMUNICATION

Severe cytomegalovirus disease with encephalitis after CAR-T cell therapy: A rare but potentially fatal complication

Elie Cousin ✉, Félicie Belicard, Laure Michel, Charlotte Pronier, Nicolas Lassalle, Thierry Lamy, Roch Houot, Faustine Lhomme,

CASE REPORT

Human Herpesvirus 6 Encephalitis Following *Axicabtagene Ciloleucel* Treatment for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma

Shah, Mili¹; Kuhn, Andrea; Shields, Gregory²; Sudhanva, Malur³; Metaxa, Victoria⁴; Wong, Shu¹; Yallop, Deborah¹; Patten, Piers¹; Inam, Shafqat¹; Hockings, Catherine¹; Stewart, Orla¹; Benjamin, Reuben¹; Cuthill, Kirsty¹; Pagliuca, Antonio¹; Potter, Victoria¹; Sanderson, Robin¹

Author Information ☺

HemaSphere: March 2021 - Volume 5 - Issue 3 - p e535

Annals of Clinical and Translational Neurology

Original Article | Open Access | CC BY-NC-ND

Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy

Umberto Pensato, Lorenzo Muccioli, Ilaria Cani, Damir Janigro, Pier Luigi Zinzani, Maria Guarino, Pietro Cortelli, Francesca Bisulli ✉

First published: 29 March 2021 | <https://doi.org/10.1002/acn3.51348> | Citations: 6

- בדומה לכל חולה נויטרופני:
 - קליניקה – בדיקה נוירולוגית קפדנית
 - הדמיה – CT או MRI
 - LP – "יד קלה על ההדק"
 - טיפול אמפירי – בד"כ פחות מקובל- לפי תוצאות LP

TABLE 5. Suggested Management of ICANS for Adults

| Suggested Management |
|---|
| ASTCT grade 1 ICANS |
| Supportive care, including: |
| Aspiration precautions |
| Avoidance of sedating medications |
| If not on seizure prophylaxis, initiate prophylactic levetiracetam |
| CT and/or MRI head, EEG, neurologic consultation |
| Consider lumbar puncture if other causes of encephalopathy are suspected |
| Consider dexamethasone 10 mg every 24 hours |
| Consider tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) if there is concurrent CRS |
| ASTCT grade 2 ICANS |
| Supportive care as per grade 1 |
| Continuous pulse oximetry and telemetry |
| Diagnostic workup as per grade 1 |
| Dexamethasone 10 mg every 12 hours |
| Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) if there is concurrent CRS |
| ASTCT grade 3 ICANS |
| Supportive care as per grades 1 and 2, and consider management in the ICU setting or 1:1 monitoring |
| Diagnostic workup as per grade 1 |
| Dexamethasone 10 mg every 6 h |
| Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) if there is concurrent CRS |
| If there is no improvement after 24 hours, consider escalation to dexamethasone 20 mg every 6 hours |
| ASTCT grade 4 ICANS |
| Supportive care as per grades 1 and 2 |
| Management in the ICU setting |
| Methylprednisolone 1,000 mg every 24 hours |
| If patient does not respond, consider alternative immune suppression with anakinra, antithymocyte globulin, or cyclophosphamide |
| Additional supportive measures for seizures or cerebral edema as needed |

Abbreviations: ASTCT, American Society for Cellular Therapy and Transplant; CRS, cytokine release syndrome; CT, computed tomography; EEG, electroencephalogram; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICU, intensive care unit; MRI, magnetic resonance imaging.

טיפול - ICANS

- דרגה 1 – טיפול תומך.
 - זehירות מאספירציה! הערכת בליעה
 - לשקול העברת כל הטיפול ל IV
 - ניתן לתת מינון נמוך של לוריבן \ הלידול להרגעה
 - לשקול מתן 10 מג דקסקורט, והערכה חוזרת אחרי 6 שעות
- דרגה ומעלה 2-
 - אם ביחד עם CRS- לתת אקטמרה
 - המשך סטרואידים במינונים עולים
 - לשקול העברה לטיפול נמרץ אם מצב הכרה ירוד
 - הערכה נוירולוגית תכופה, כולל EEG
 - אם עליית ICP- טיפול בהתאם
 - פרכוסים- טיפול בהתאם

- ICANS עמיד לסטרואידים- לשקול ANAKINRA

SPECIAL SERIES: IMMUNOTHERAPY FOR HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

How I Manage: Pathophysiology and Management of Toxicity of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies

Patrick M. Reagan, MD¹ and Sattva S. Neelapu, MD²

Journal of Clinical Oncology*

January 12, 2021



Anakinra for ICANS

Page 14

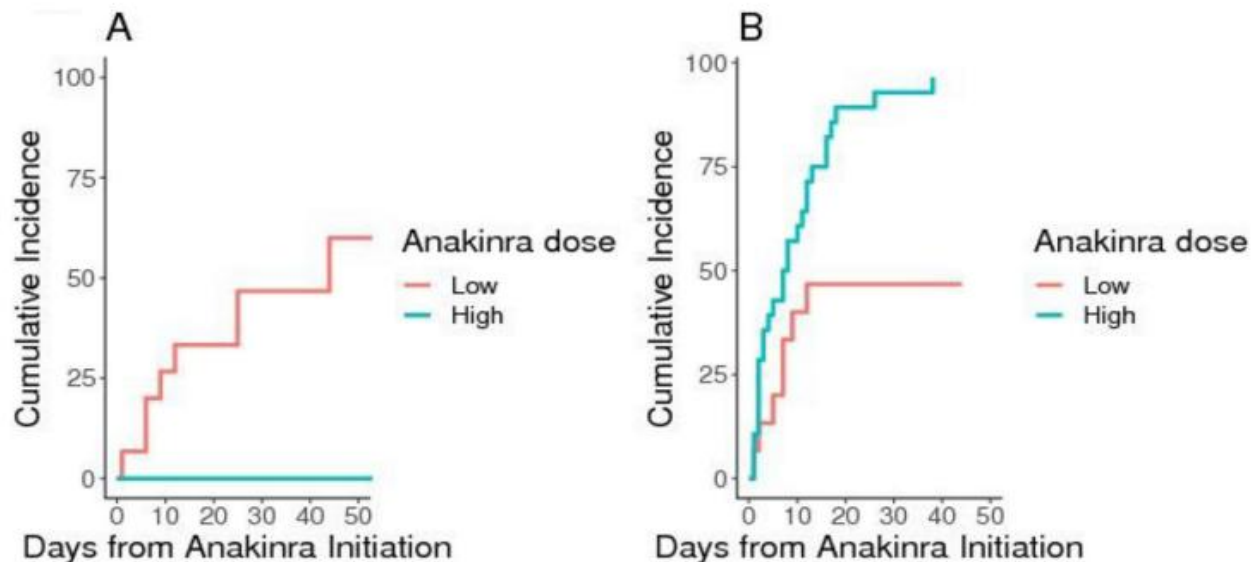
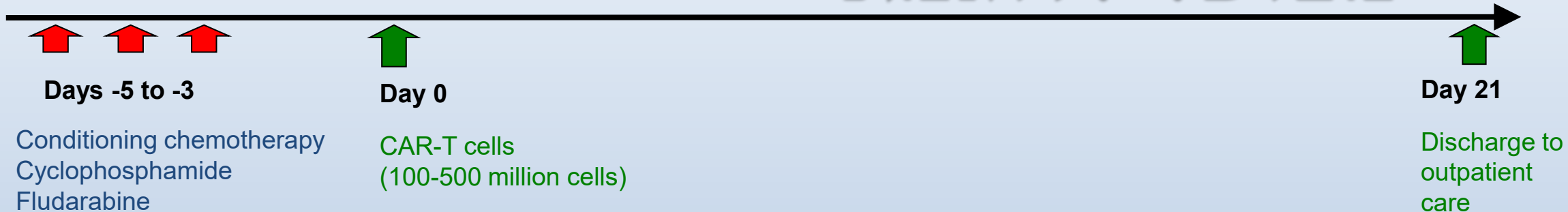


Figure 2. TRM (A) and time to CRS/ICANS resolution (A) after anakinra initiation
A, cumulative incidence of TRM, defined as the time from anakinra initiation to death with disease progression or relapse as the competing risk.; B, cumulative incidence of CRS/ICANS symptom resolution, whichever happened last, from the time of anakinra initiation with death from any cause as the competing risk Abbreviations: CRS, cytokine release syndrome; ICANS, Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; TRM, treatment-related mortality.

Anakinra for Refractory Cytokine Release Syndrome or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy

Nicolas Gazeau^{1,2}, Emily C. Liang^{1,3}, Qian "Vicky" Wu¹, Jenna M. Voutsinas¹, Pere Barba⁴, Gloria Iacoboni⁴, Mi Kwon⁵, Juan Luis Reguera Ortega⁶, Lucía López-Corral⁷, Rafael Hernani⁸, Valentín Ortiz-Maldonado⁹, Nuria Martínez-Cibrian⁹, Antonio Perez Martinez¹⁰, Richard T. Maziarz¹¹, Staci Williamson¹¹, Eneida R. Nemecek¹¹, Mazyar Shadman^{1,3}, Andrew J. Cowan^{1,3}, Damian J. Green^{1,3}, Erik Kimble^{1,3}...Jordan Gauthier^{1,3} ✉

רעילות הטיפול: מטופל לדוגמא



Day 0
 CRS
 GRADE 2

Actemra

Day 5
 CRS
 GRADE 2

Actemra Actemra Actemra

Day 7
 CRS
 GRADE 3
 ICU

Dexacort

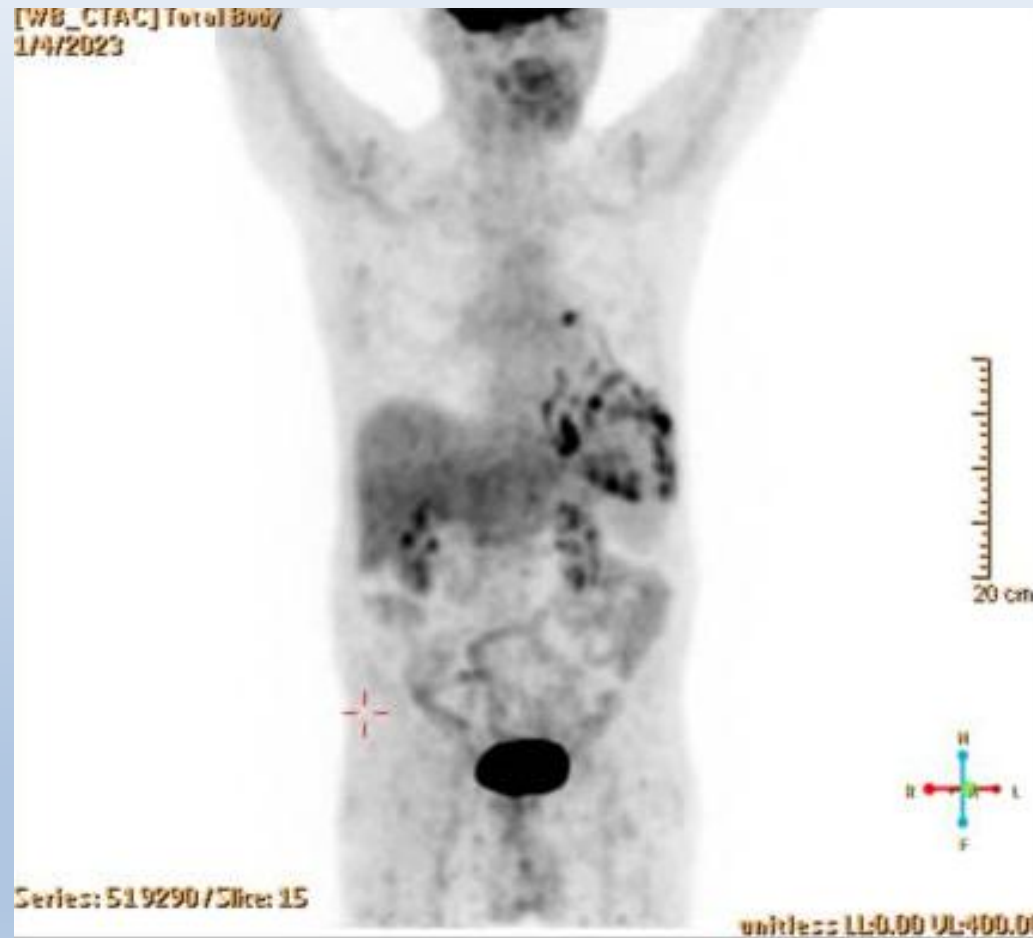
Day 10
 ICANS
 GRADE 3
 ICU

Anakinra

Anakinra
 BID



מטופל לדוגמא



גורמים מנבאי רעילות- מאפייני המחלה

- גורמים תלויי המחלה:

- מסת המחלה

- מדדי דלקת

– מעורבות CNS - ככל הנראה לא גורם סיכון ל ICANS

גורמים מנבאי רעילות:

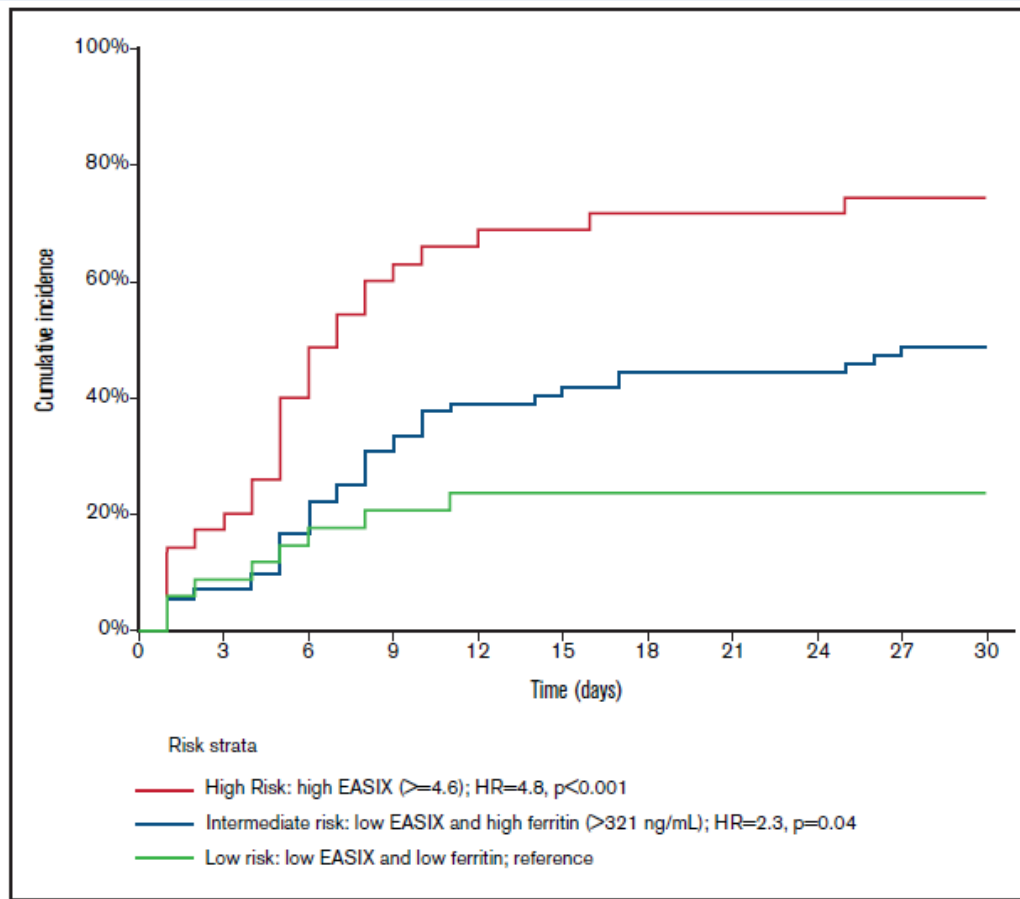


Figure 1. Cumulative incidence of CRS grades 2 to 4, according to EASIX-F.

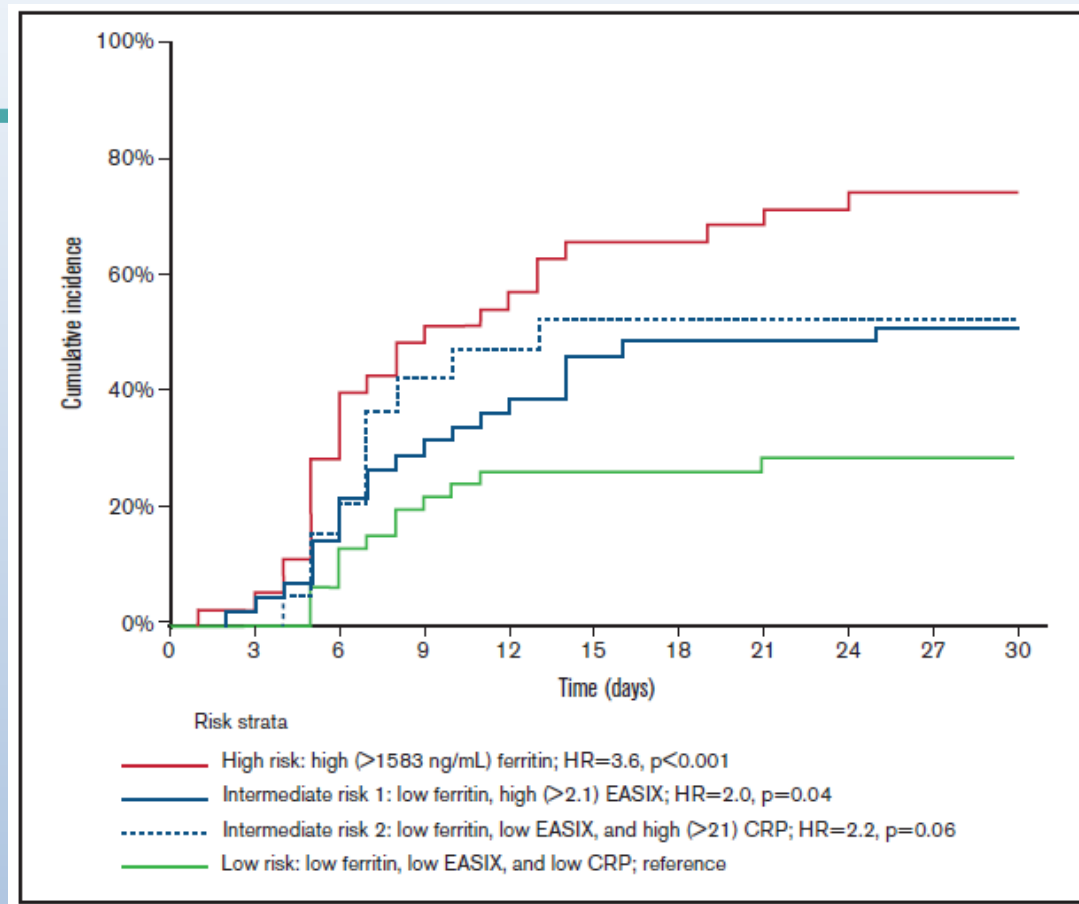


Figure 2. Cumulative incidence of ICANS grades 2 to 4, according to EASIX-FC.

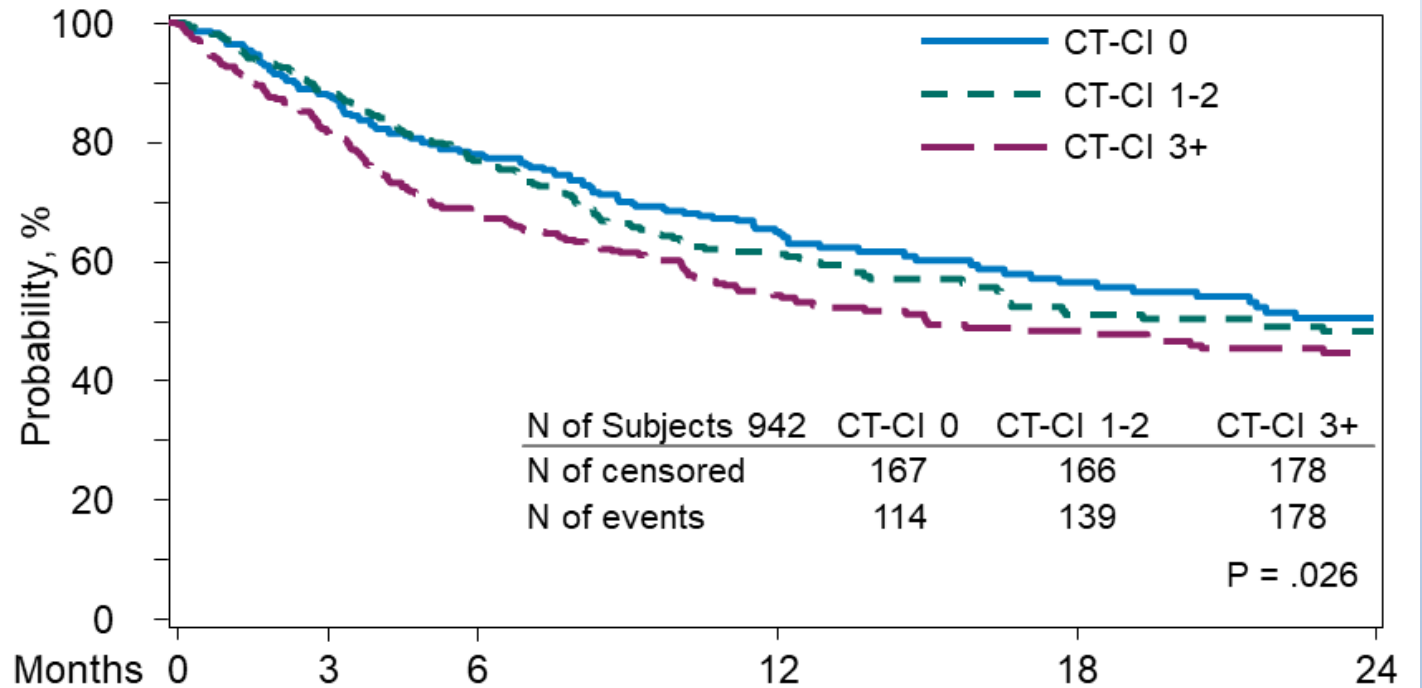
CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T-related toxicity

$$\text{EASIX} = (\text{LDH} * \text{creatinine}) / \text{PLT}$$

CT-CI Cell Therapy Comorbidity Index-
The cumulative score of the comorbidities.

| Comorbidity | N = 951 | HR | Score |
|---|---------|-------|-------|
| Diabetes | 139 | 1.199 | 1 |
| History of CVA | 25 | 1.167 | 1 |
| BMI < 20 | 70 | 1.387 | 1 |
| Pulmonary disease, severe | 116 | 1.277 | 1 |
| Renal disease, moderate to severe | 18 | 1.273 | 1 |
| Hepatic disease, mild | 80 | 1.48 | 1 |
| Infection requiring therapy at infusion | 32 | 1.945 | 2 |
| Hepatic disease, moderate to severe | 19 | 3.839 | 3 |

Overall Survival by CT-CI (validation set)



CART וזיהומים

- גורמי סיכון לזיהומים:
 - קווי טיפול כימוטרפי קודמים
 - חלק ניכר מהחולים אחרי השתלת מוח עצם עצמית, ולעיתים גם אלוגנאית
 - הטיפול הכימי המקדים גורם לאפלזיה
 - B cell aplasia
 - נויטרופניה ממושכת- במנגנון אימוני

שכיחות זיהומים אצל חולי CART

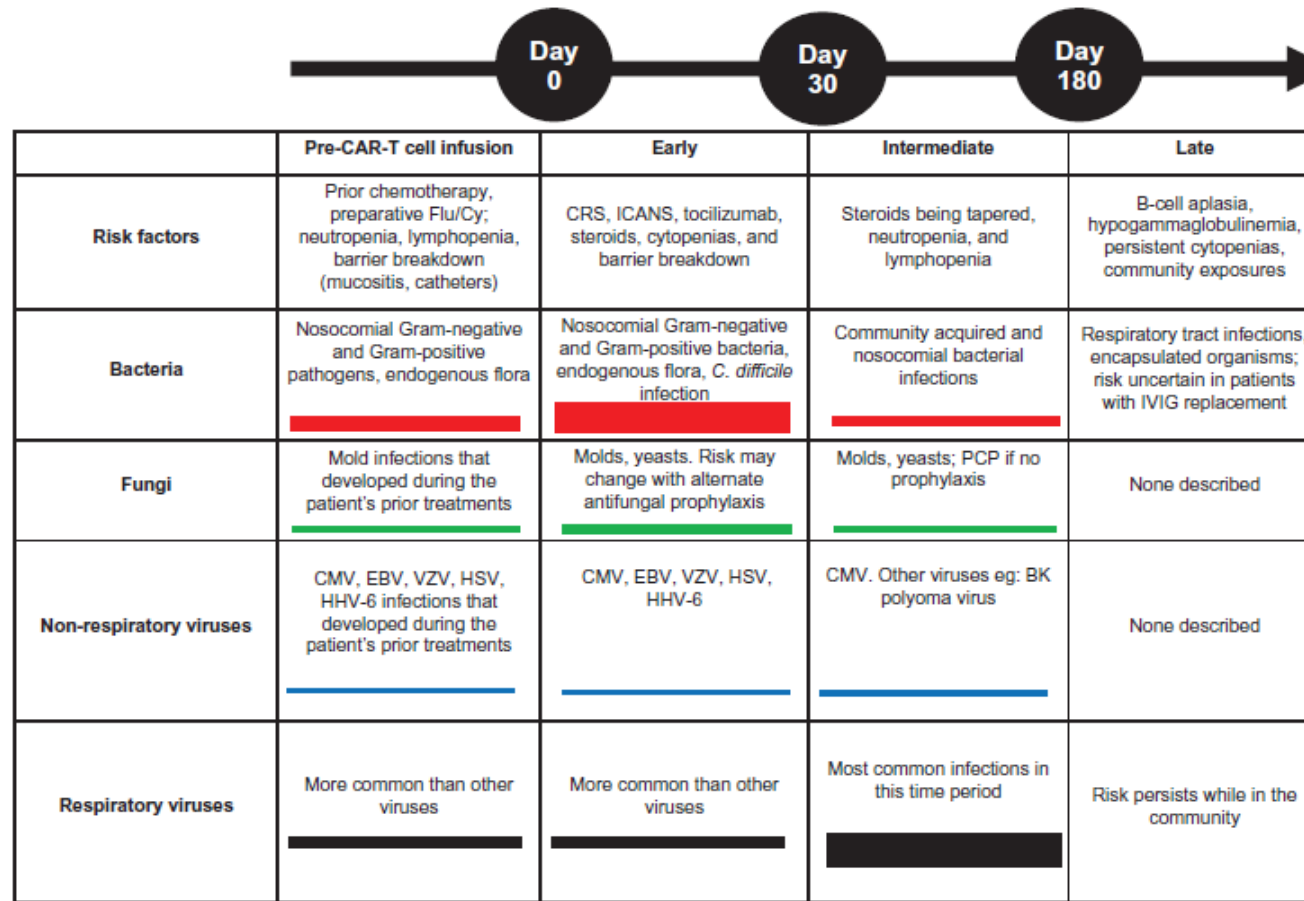


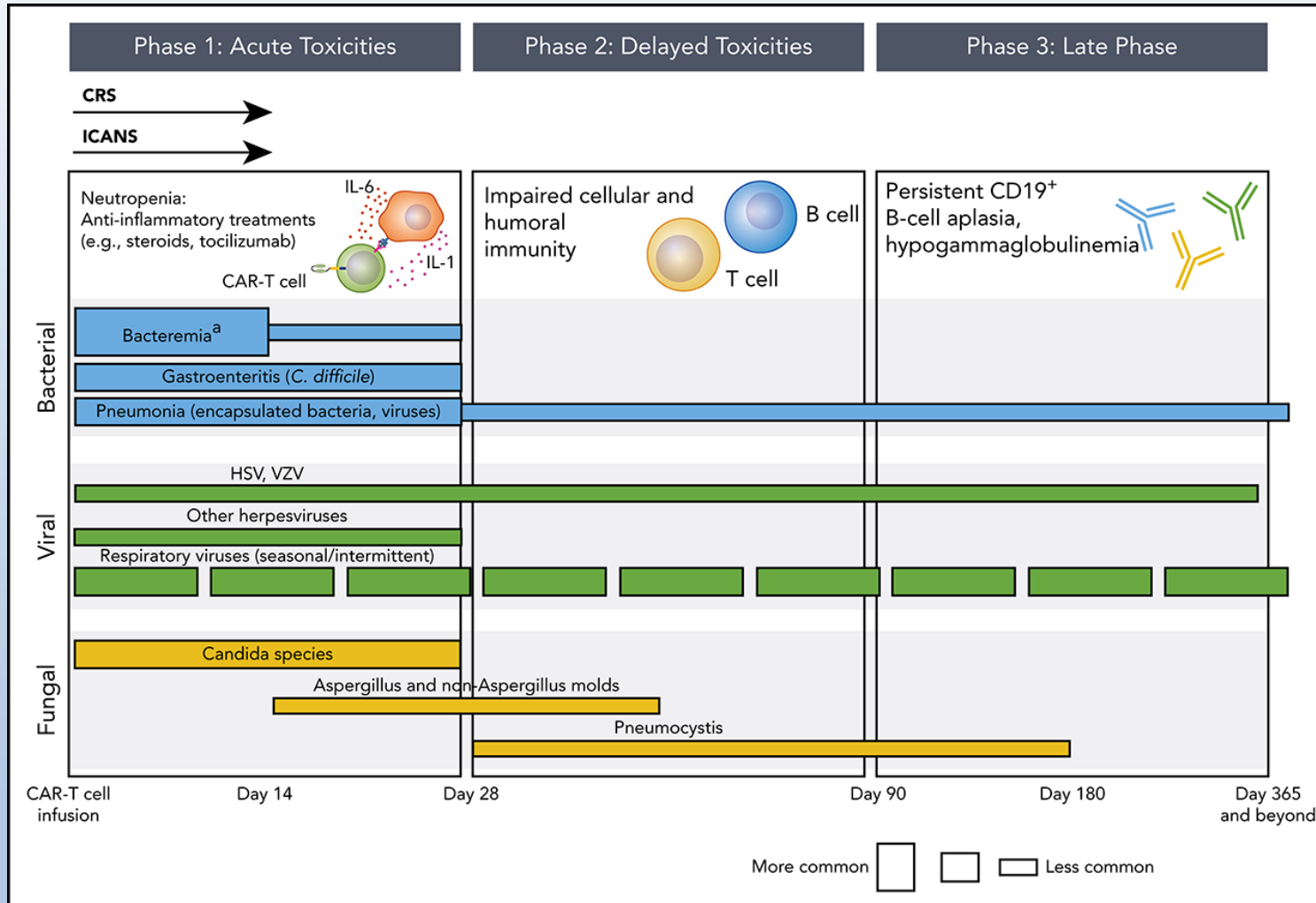
FIGURE 1. Dynamic timeline of infections after CAR-T-cell therapy. Width of boxes designates time period; wider boxes indicate a higher risk. Day 0 is the day of CAR-T-cell infusion. CMV, Cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; Flu/CY, fludarabine and cyclophosphamide; HHV-6, human herpesvirus 6; HSV, herpes simplex virus; ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IVIG, intravenous immunoglobulin; PCP, *Pneumocystis pneumonia*; VZV, varicella zoster virus.



Infections after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies: timeline, prevention, and uncertainties

Ghady Haidar^{a,b}, Will Garner^b, and Joshua A. Hill^d

How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies



Joshua A. Hill, Susan K. Seo, How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies, *Blood*, 2020,

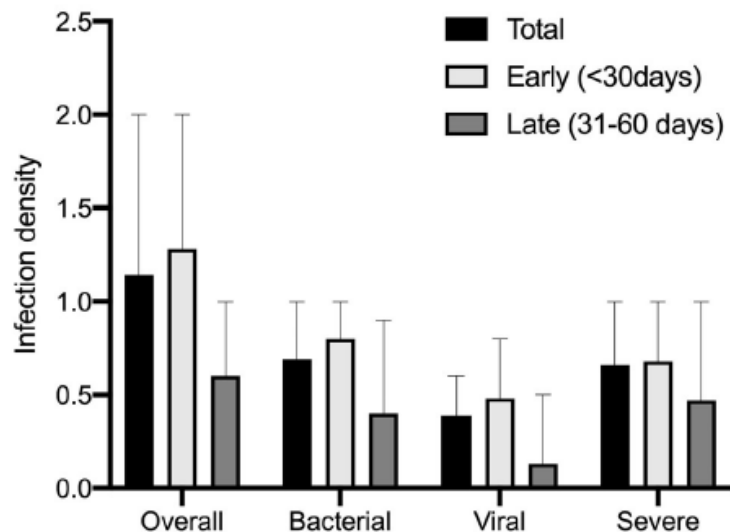
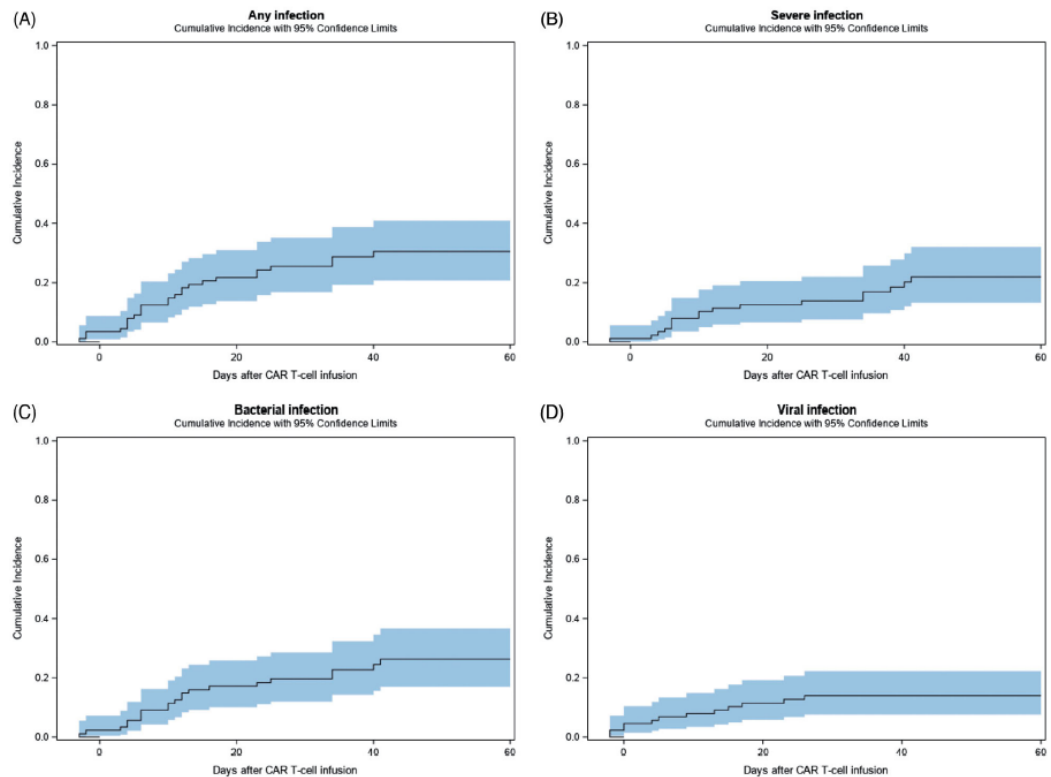


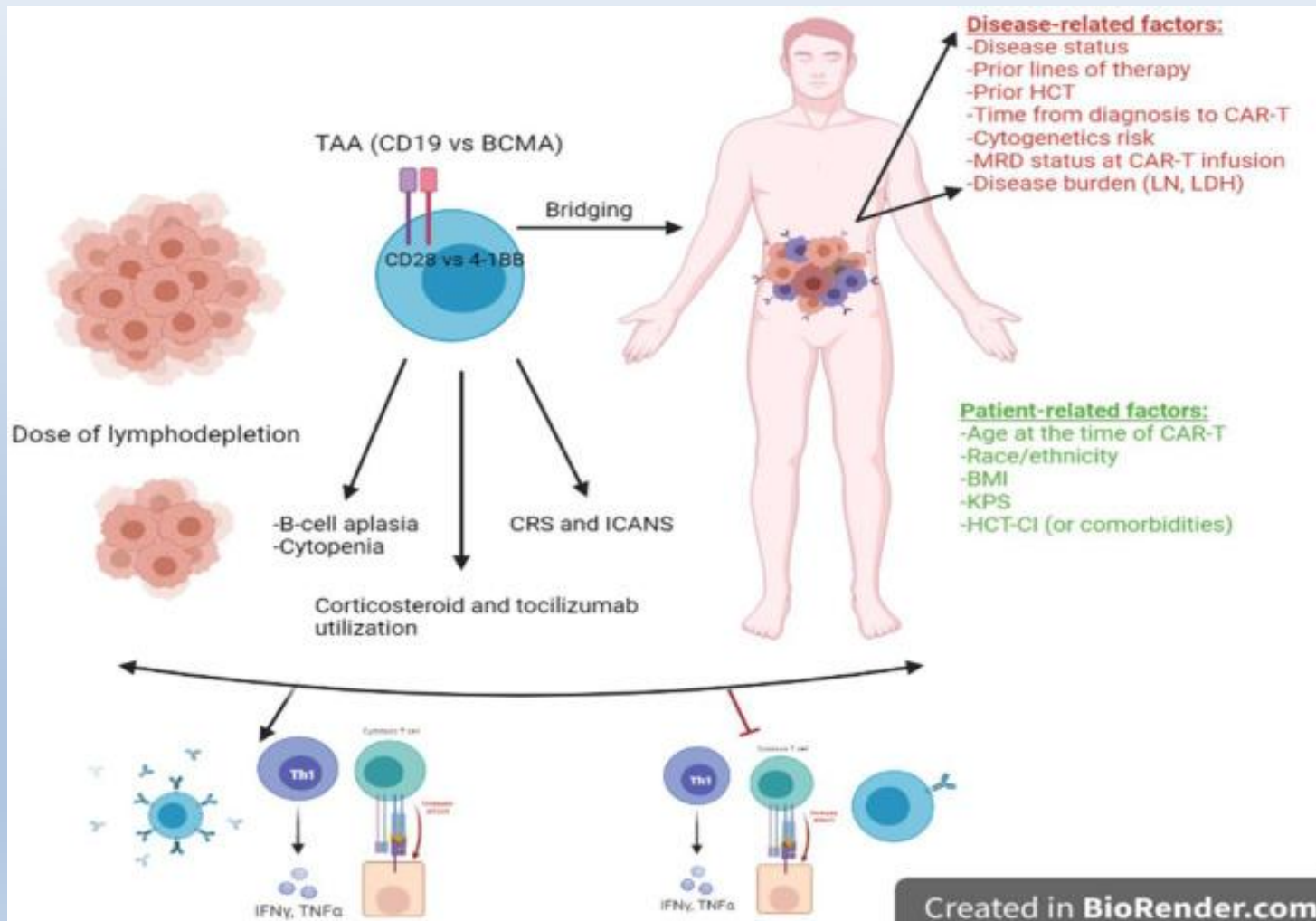
Figure 1. Infection density by time period (total, early <30 days from CAR T-cell infusion, and later than 30 days from CAR T-cell infusion) and infection type (Overall, bacterial, viral and severe infections).



Characteristics and risk factors of infections following CD28-based CD19 CAR-T cells

Talya Wittmann Dayagi, Gilad Sherman, Bella Bielorai, Etai Adam, Michal J. Besser, Avichai Shimoni, Arnon Nagler, Amos Toren, Elad Jacoby & Abraham Avigdor

לסיכום- גורמים המשפיעים על זיהומים בחולי CART



Transplantation and Cellular Therapy
 Available online 27 September 2021
 In Press, Journal Pre-proof

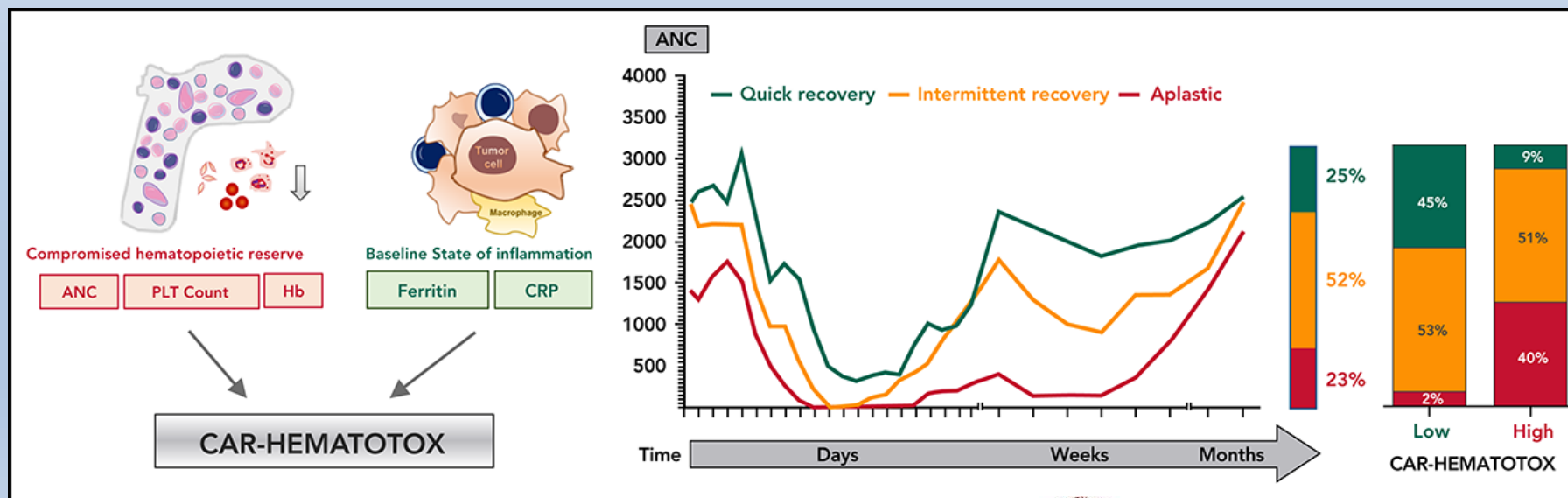
ELSEVIER

STATE OF THE CAR-T: Risk of Infections with CAR-T Therapy and Determinants of SARS-CoV-2 Vaccine Responses

Juliet Meir ^{a,1}, Muhammad Abbas Abid ^{b,1}, Muhammad Bilal Abid MD ^{c,2} ✉

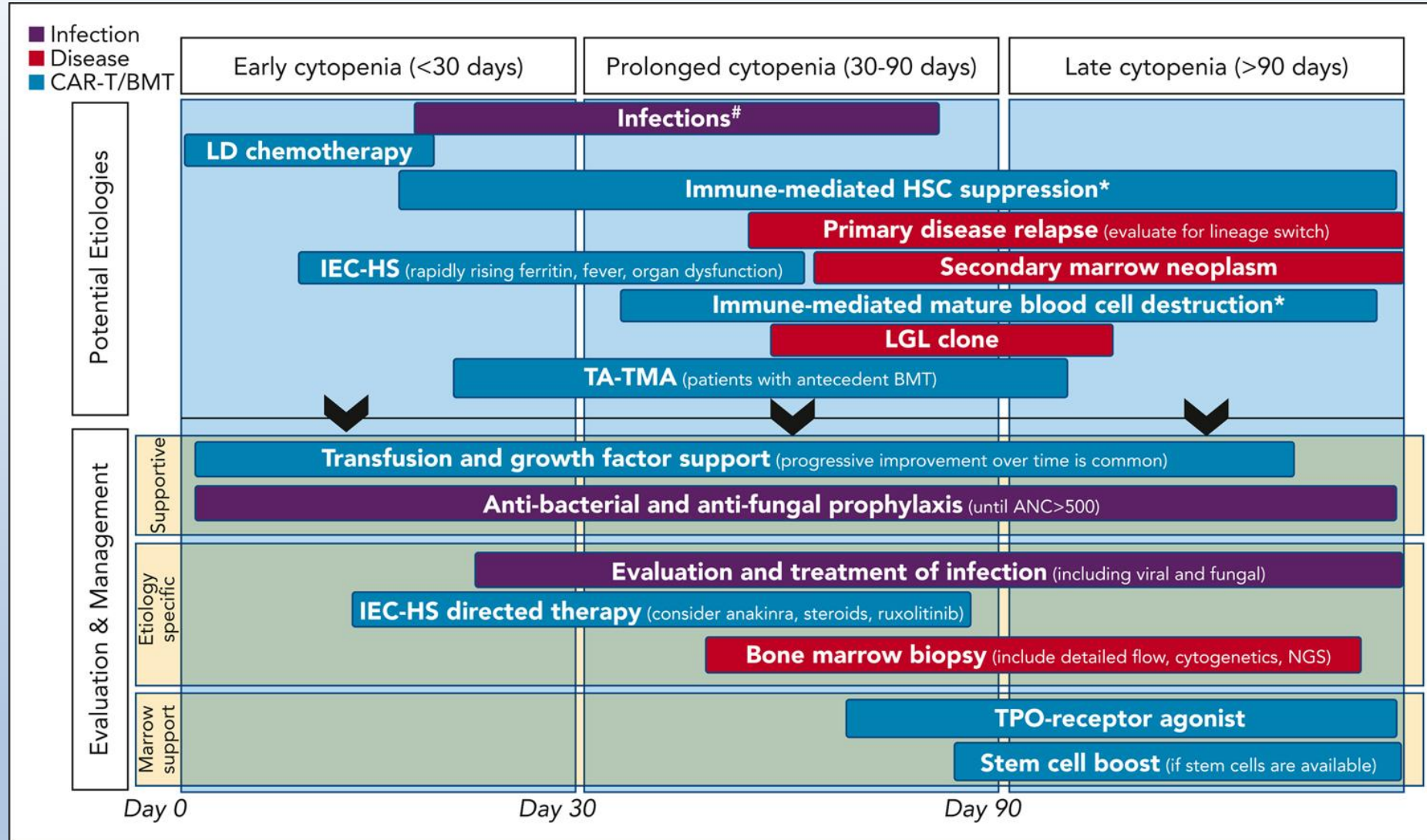
רעילות מתמשכת

- ציטופניה \ נויטרופניה ממושכת- דורש מעקב באשפוז יום – לרוב מתאוששים תוך מספר חודשים עד שנה – ניתן לתת GCSF



Rejeski et al, blood 2021

How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy



Tania Jain, Timothy S. Olson, Frederick L. Locke, How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy, Blood, 2023,

ICAHT:

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

Table 1.

ICAHT grading

| Grading | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Early ICAHT (day 0-30) | | | | |
| ANC $\leq 500/\mu\text{L}$ | <7 d | 7-13 d | ≥ 14 d | Never above $500/\mu\text{L}$ |
| ANC $\leq 100/\mu\text{L}$ | — | — | ≥ 7 d | ≥ 14 d |
| Late ICAHT (after day +30)* | | | | |
| ANC | $\leq 1500/\mu\text{L}$ | $\leq 1000/\mu\text{L}$ | $\leq 500/\mu\text{L}$ | $\leq 100/\mu\text{L}$ |

*

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

Prior to lymphodepleting chemotherapy (day -5)

→ Determine patient-individual risk of heme-tox and infections using the **CAR-HEMATOTOX score**

- Leniency time period for lab values: 3 days

| Features | 0 Point | 1 Point | 2 Points |
|--|--------------------|---------------------------|-------------------|
| Platelet count | > 175.000/ μ l | 75.000 - 175.000/ μ l | < 75.000/ μ l |
| Absolute neutrophil count (ANC) | > 1200/ μ l | \leq 1200/ μ l | - |
| Hemoglobin | > 9.0 g/dl | \leq 9.0 g/dl | - |
| C-reactive protein (CRP) | < 3.0 mg/dl | \geq 3.0 mg/dl | - |
| Ferritin | < 650 ng/ml | 650-2000 ng/ml | > 2000 ng/ml |
| Low: 0-1 High: \geq2 | | | |

Low risk (HT 0-1)

High risk (HT 2-7)

Risk profile

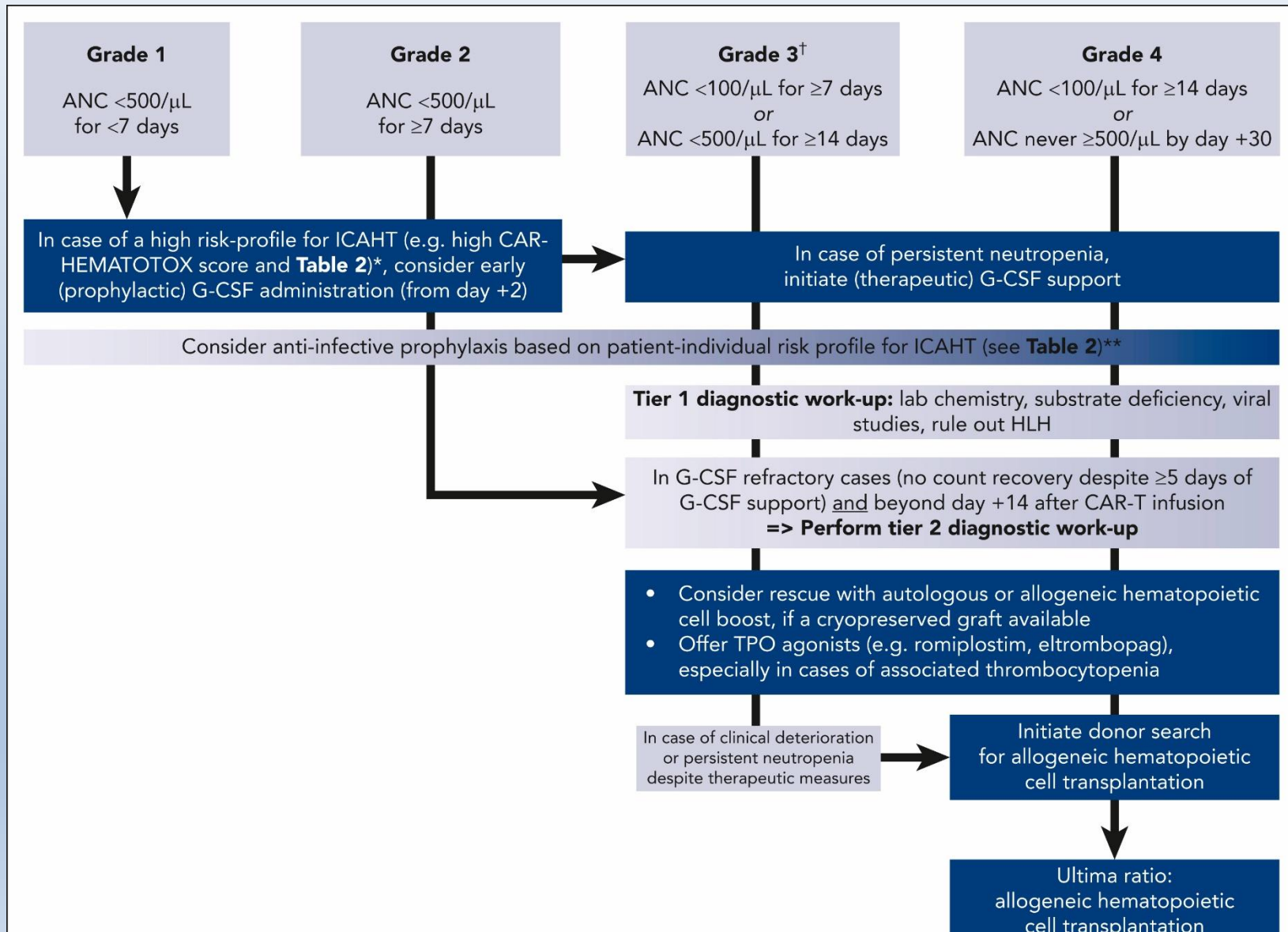
| | LBCL (n = 235) | MCL (n = 103) | MM (n = 113) |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Median duration of severe neutropenia (ANC<500/ μ L, D0-60) | 5.5 days (95% CI 5-8 days) | 6 days (95% CI 5-7 days) | 3 days (95% CI 2-5 days) |
| Aplastic phenotype | 2.6% | 0% | 3% |
| Severe infection rate | 8% | 5% | 5% |
| Severe bacterial infection rate | 0.9% | 5% | 3% |

| | LBCL (n = 235) | MCL (n = 103) | MM (n = 113) |
|---|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Duration of severe neutropenia (ANC<500/ μ L, day 0-60) | 12 days (95% CI 10-16 days) | 14 days (95% CI 9-18 days) | 9 days (95% CI 7-13 days) |
| Aplastic phenotype | 36% | 47% | 32% |
| Severe infection rate | 40% | 30% | 40% |
| Severe bacterial infection rate | 27% | 28% | 34% |

ICAH- workup

| | Categories | Putative causes | Test | Time points | Comments |
|---------------|---|--|---|--|-------------|
| TIER 1 | Lower threshold to perform – minimal workup | | | | |
| | Poor bone marrow reserve | Prior treatments including allo-HCT, fludarabine, marrow infiltration | Complete blood count (CBC), reticulocyte production index (RPI), peripheral blood smear | Routinely | Recommended |
| | Medication – drug side effects | Check for concomitant myelosuppressive medications | | Routinely | |
| | Vitamin deficiencies | Vitamin B12, folic acid | Serum levels | Routinely | Recommended |
| | Rule out infections | Bacterial/viral/fungal infections | Blood cultures, CMV PCR, procalcitonin, CD4 ⁺ T-cell, IgG, B-cell levels | Routinely | Recommended |
| | Rule out macrophage-activation syndrome* | CRS/MAS or IEC-HS | Serum ferritin, triglycerides | Routinely | Recommended |
| TIER 2 | Subsequent work-up – In case of G-CSF refractory state, if tier 1 results are negative and/or risk factors are present | | | | |
| | Viral PCR considering the clinical presentation | Parvovirus | Parvovirus B19 PCR | In case of prolonged anemia | Recommended |
| | | HHV6, JCV | HHV6, JCV PCR blood/CSF | In case of neurologic symptoms | Recommended |
| | | EBV, adenovirus, HSV | PCR | In case of HLH | Recommended |
| | Bone marrow disease | (MDS/AML/myelofibrosis) or relapse | BM aspirate, biopsy, flow cytometry, immunohistochemistry, cytogenetics, NGS | In case of prolonged cytopenia | Recommended |
| | | Relapse of leukemia/lymphoma | Flow cytometry peripheral blood / bone marrow, including B-cell panel | Routinely | Recommended |
| | Other causes | Other rare hematologic diseases, myeloid diseases, PNH, autoimmune processes | Myeloid panel, GPI-linked structures, direct antiglobulin test (DAT) | In case of suspected MPN/ PNH/autoimmune processes | Recommended |

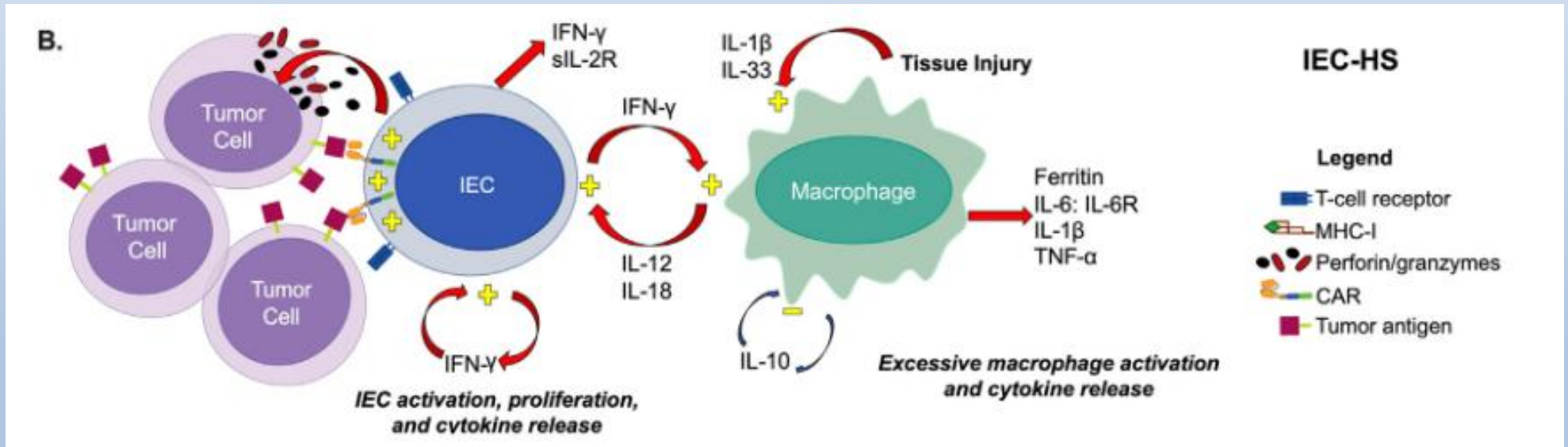
ICAHNT- management



- G-CSF - אפשר גם מוקדם יחסית
- TPO AGONISTS
- ?IVIG
- השתלה?

“immune effector cell-associated HLH-like syndrome (IEC-HS)”

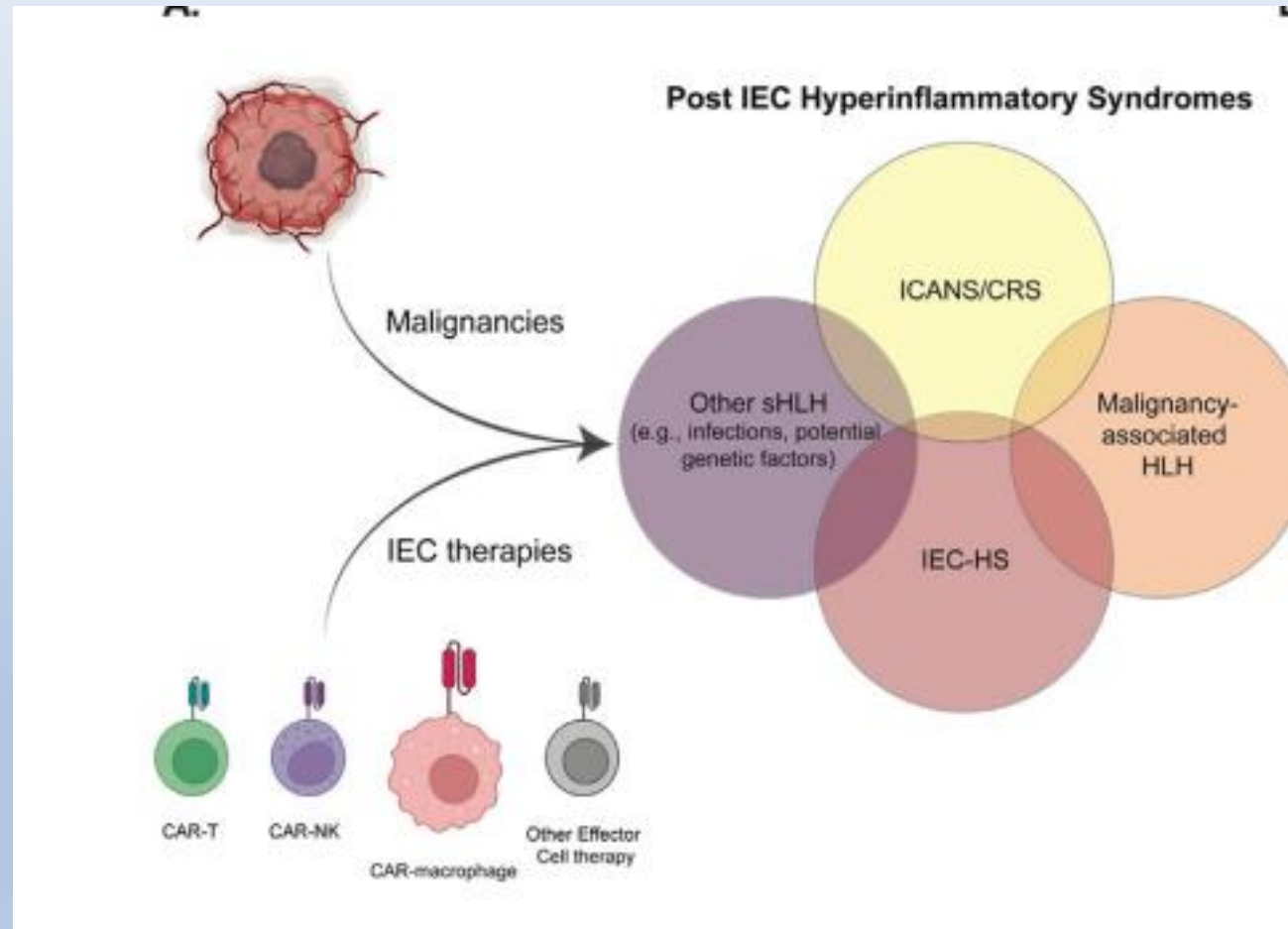
- IEC-HS - כמו CRS רק ממושך, פגיעה באברי מטרה נוספים
- קריטריונים - פריטין מאוד מוגבר (>10000), ועוד



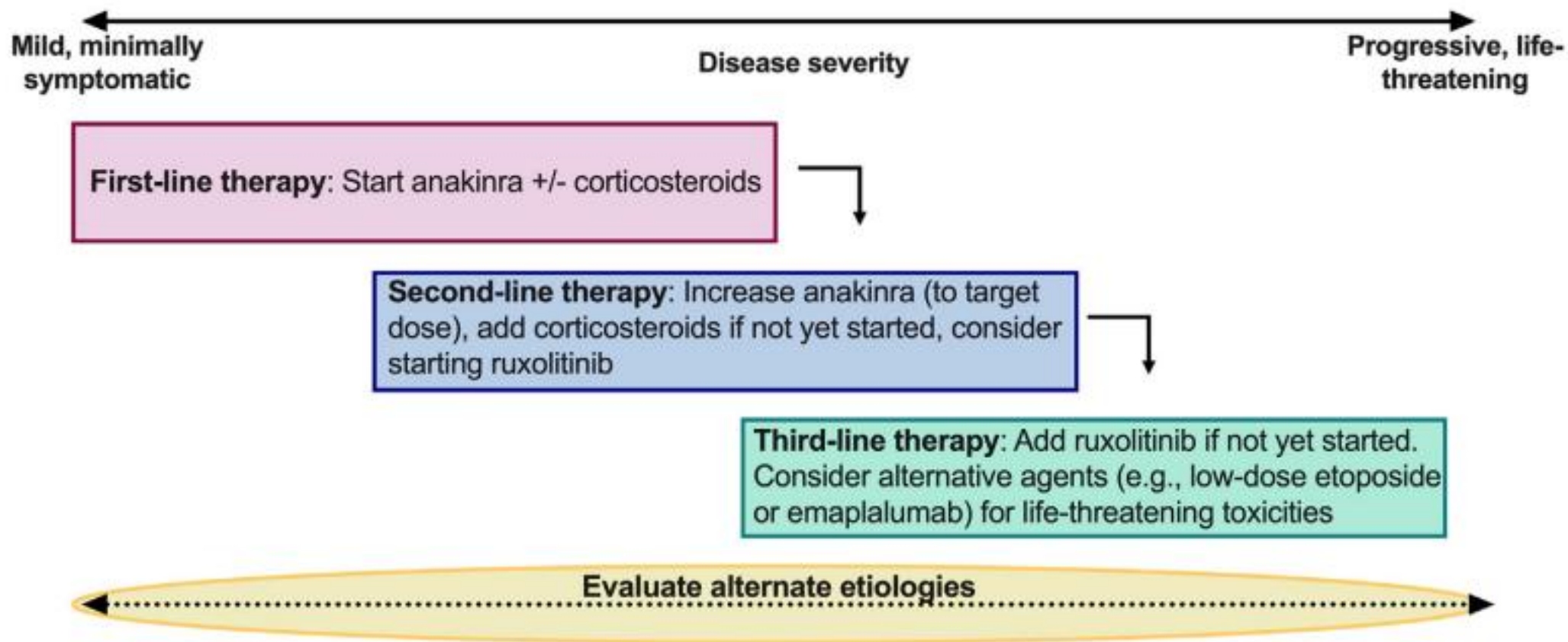
Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome

M.R. Hines et al. / Transplantation and Cellular Therapy 29 (2023) 438.e1–438.e16

IEC-HS- CRS spectrum

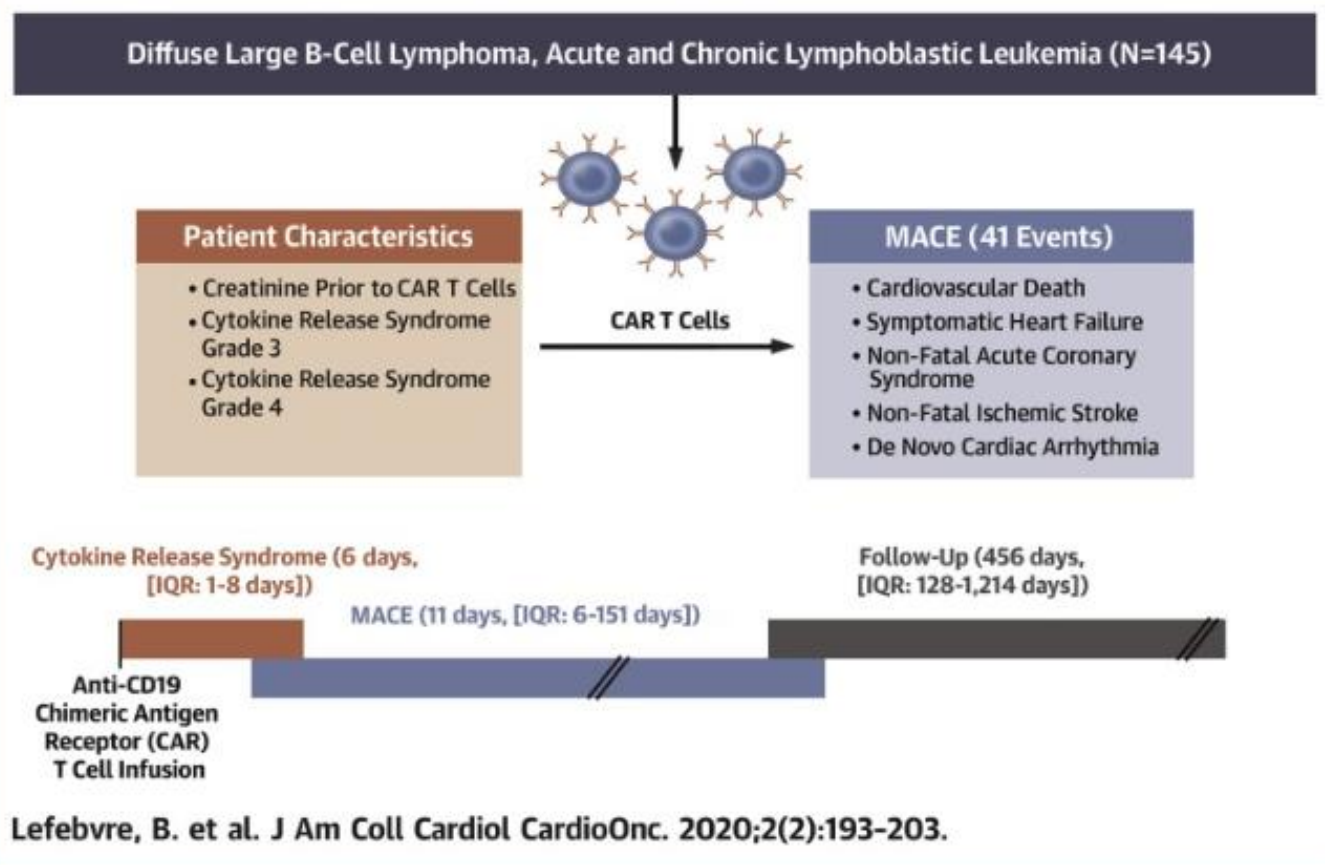


IEC-HS- management



CAR T וקרדיוולוגיה

CENTRAL ILLUSTRATION: Timeline Demonstrating the Relationship Among Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Infusion, Cytokine Release Syndrome, and Major Adverse Cardiovascular Events



- N=145
- Thirty-one patients had MACE (41 events)
- Multivariable regression analysis-
 - baseline creatinine
 - grade 3 or 4 CRS
 were independently associated with MACE

לסיכום

- מדובר בטיפול חדשני אשר מהווה פריצת דרך לחולי סרטן
- תופעות הלוואי הכי שכיחות הן ICRS ו ICANS, וכן נויטרופניה ממושכת.
- גורמי סיכון – מסת המחלה ומצב דלקתי.
- הרעילות כמעט תמיד נשלטת עם מעקב וטיפול נכון!