

Modalità di somministrazione ed effetti collaterali.

Procedure operative di osservazione
e minimizzazione rischio: il modello del CAR-T team.



Massimiliano Gambella
Genova

Savona, 29 aprile 2026

Modalità di somministrazione ed effetti collaterali.

Procedure operative di osservazione
e minimizzazione rischio: il modello del CAR-T team.



BsAbs & CAR-T cells: pharmacodynamics



Tumor cell killing by an effector cell:

Granzyme/ perforin release -> death signals/cell-membrane damage

Fas/FasL interactions -> death signals

Cytokine release

BsAbs & CAR-T cells: biology



CAR-T cells

Proliferation -> critical (effector/target ratio)

- Need for lymphodepletion
- Relative delay in cytokine release

Persistence -> CAR-T cells sustain their own existence, no need for multiple infusions

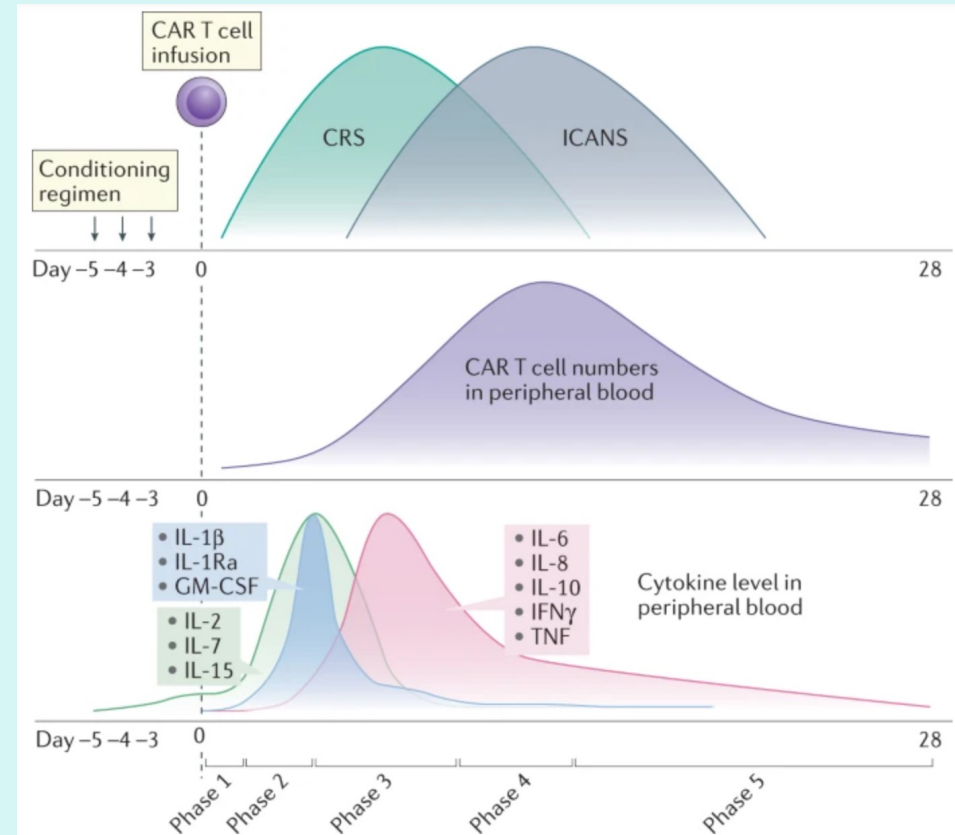
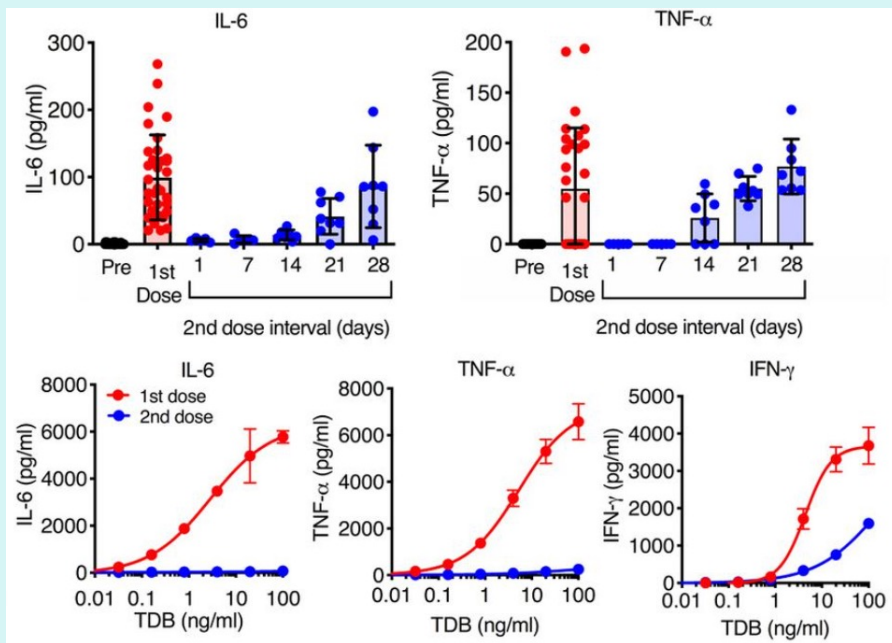
BsAbs

Fast cell-to-cell interactions

- Potentially immediate cytokine release

Persistence -> strictly dependent on drug PKs, need for multiple infusions

BsAbs & CAR-T cells: cytokine release

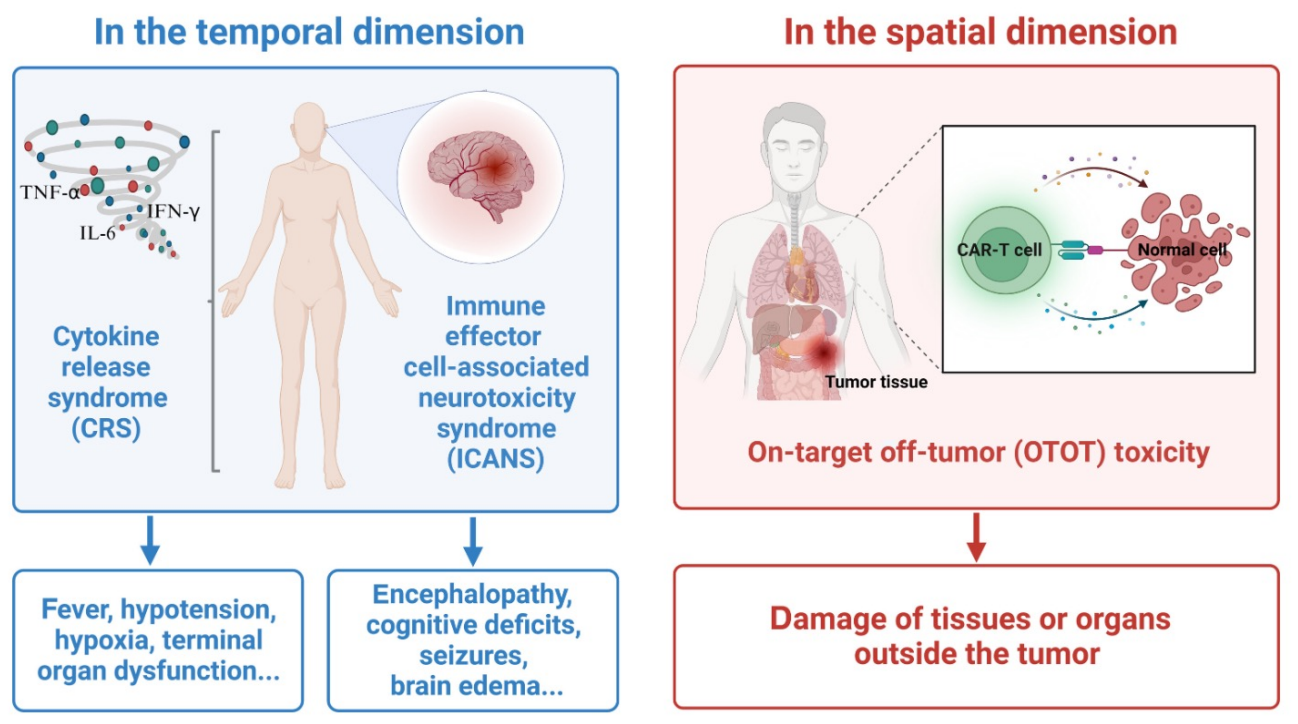


BsAbs & CAR-T cells: administration



Product	Setting	Conditioning	Pre-medication	N/of infusions	Primary care - EMA
Tisa, Axi, Brexu-cel Ide, Cilta-cel	DLBCL, FL, ML MM	FluCY	Avoid steroids	Single	Daily monitoring 10-14 days; hospitalization recommended (TAB); close to CAR-T center: 4 weeks
Liso-cel	DLBCL, FL	FluCY	Avoid steroids	Single	2-3 times over first 7 days; hospitalization at CRS/ICANS; close to CAR-T center: 2 weeks
Glofitamab	DLBCL	Obinutuzumab	RU, prev. CRS: Dex 20mg	Ramp-Up d(1)-8-15 Up to 12 cycles	Monitoring during infusion; monitoring for 10h after d8 RU prev. CRS: monitor after infusion
Epcoritamab	DLBCL	-	RU, prev. CRS: Dex 15mg +3days	Ramp-Up d1-8-15 Until progression	Monitoring during and after infusion; prev. CRS: increase frequency
Mosunetuzumab	FL	-	RU & C2, prev. CRS: Dex 20mg	Ramp-Up d1-8-15 Up to 8/17 cycles	Monitoring during and after infusion; prev. CRS: increase frequency
Teclistamab, Talquetamab	MM	-	RU, prev. CRS: Dex 16mg	Ramp-Up d1-3-5 Until progression	Monitoring during infusion; RU & Prev. CRS: close to healthcare center and monitor daily for 48h after each dose
Elranatamab	MM		RU, prev. CRS: Dex 20mg	Ramp-Up d1-4 Until progression	Monitoring during infusion; RU & Prev. CRS: close to healthcare center and monitor daily for 48h after each dose

Early inflammatory complications: CRS & ICANS



Inflammatory Complications

- Acute
- Time-limited
- Enhanced by tumor burden (CRS/ICANS), predisposition (ICANS), product (CD28 CAR-Ts)

CRS: grading



ASTCT CRS Consensus Grading

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
		With		
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
		And/or†		
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula‡ or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula‡, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

-
- Nurses and Physicians at Hemato-Unit
 - ICU physician
 - Cardiologist
 - Radiologist
 - Infectivologist

Neurotoxicity: grading



ASTCT ICANS Consensus Grading for Adults

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score*	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness†	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings‡	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/ cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging§	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad

ICE

- **Orientation:** orientation to year, month, city, hospital: 4 points
- **Naming:** ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points
- **Following commands:** ability to follow simple commands (eg, "Show me 2 fingers" or "Close your eyes and stick out your tongue"): 1 point
- **Writing:** ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 point
- **Attention:** ability to count backwards from 100 by 10: 1 point

- Nurses and Physicians at Hemato-Unit
- Neurologist
- ICU physician
- Neuroradiologist
- Neurophysiologist
- Cardiologist
- Infectivologist

CAR-T: CRS and ICANS frequency, severity, interval



Product	Trial / setting	CRS (%)	CRS ≥3 (%)	ICANS/NT (%)	ICANS/NT ≥3 (%)	ΔT CRS, days	ΔT NT, days
Axicabtagene	ZUMA-1 / DLBCL-LBCL	93	13	64 NT	28	2	5
Axicabtagene	ZUMA-7 / DLBCL-LBCL	92	6	60 NT	21	3	7
Lisocabtagene	TRANSCEND NHL 001 / DLBCL-LBCL	42	2	30 NT	10	5	9
Lisocabtagene	TRANSFORM / DLBCL-LBCL	49	1	11 NT	4	5	11
Brexucabtagene	ZUMA-2 / MCL	91	15	63 NT	31	2	7
Tisagenlecleucel	ELARA / FL	48	-	4 ICANS	1	4	8
Ciltacabtagene	CARTITUDE-1 / MM	95	4	21 NT	9	7	8
Ciltacabtagene	CARTITUDE-4 / MM	76	1	4 ICANS	0.1	8	9
Idecabtagene	KarMMA / MM	84	5	18 NT	3	1	2
Idecabtagene	KarMMA-3 / MM	88	5	15 NT	3	1	3

BsAbs: CRS and ICANS frequency, severity, interval



Product	Trial / setting	CRS (%)	CRS ≥ 3 (%)	ICANS/NT (%)	ICANS/NT ≥ 3 (%)	ΔT CRS	ΔT NT
Glofitamab	NP30179 / LBCL-DLBCL	63 (48 wDEX)	4	8 ICANS	3	13h from d8	
Epcoritamab	EPCORE NHL-1 / LBCL-DLBCL	65 (49 wRU)	2 (- RU)	6 (- RU)	-	15h from LD	2d from LD
Mosunetuzumab	GO29781 / FL	43	2	5	-	5h from d1 20h from d8 27h from d15	17d
Teclistamab	MajesTEC-1 / MM	72	0.6	14.5 NT 3 ICANS	0.6 -	2d from LD 96.4% wC1	3d
Talquetamab sc	MonumenTAL-1 / MM	77-80	0-3	5-10 NT	-	2d from LD 81.7% wRU	Most wC1
Elranatamab	MagnetisMM-3 / MM	56	-	3 ICANS	-	2d from LD 98.8 wRU	3d

LD = last dose; RU = ramp-up

CRS and ICANS management, from CAR-T world



CRS

G/1 -> observe, consider tocilizumab
G/2 -> tocilizumab, consider dexamethasone
G/3 -> tocilizumab, dexamethasone 10mg q6h
G/4 -> tocilizumab, dexamethasone 20mg q6h
or methyl-prednisolone 1g/die x3

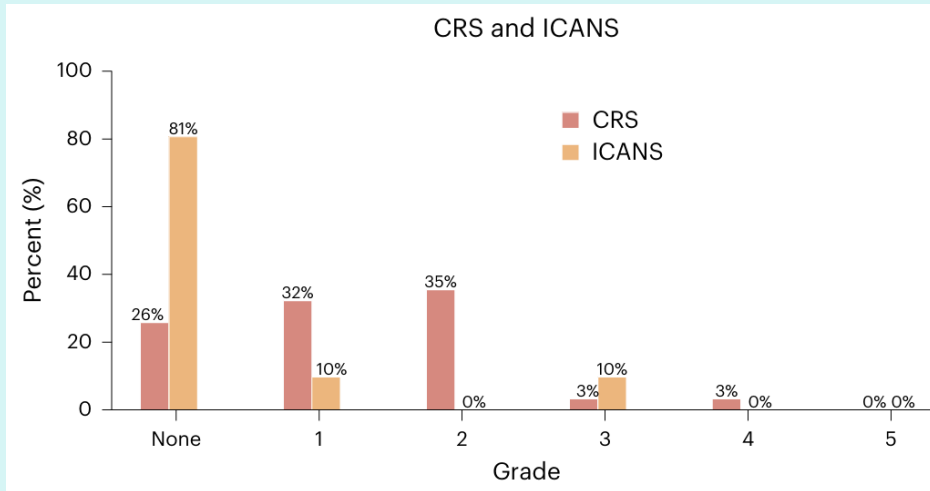
ICANS

G/1 -> observe, consider dexamethasone
G/2 -> dexamethasone 10mg q6h
G/3 -> dexamethasone 10-20mg q6h
G/4 -> methyl-prednisolone 1g/die x3

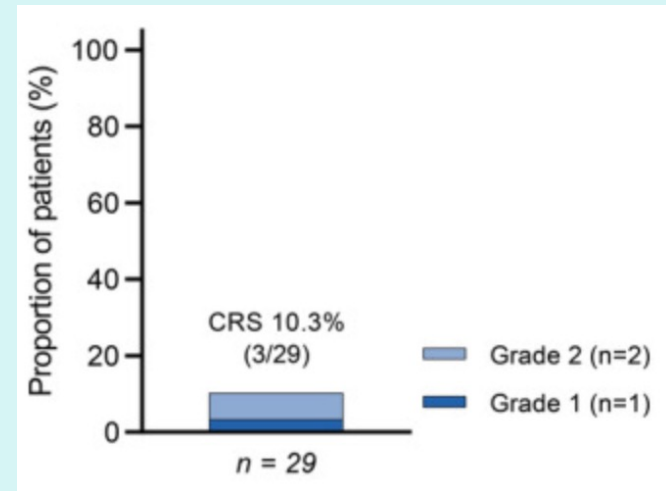
Life-threatening, refractory conditions

Anakinra
Ruxolitinib
Cyclophosphamide
Antithymocyte globulins

Novel strategies to mitigate CRS and ICANS

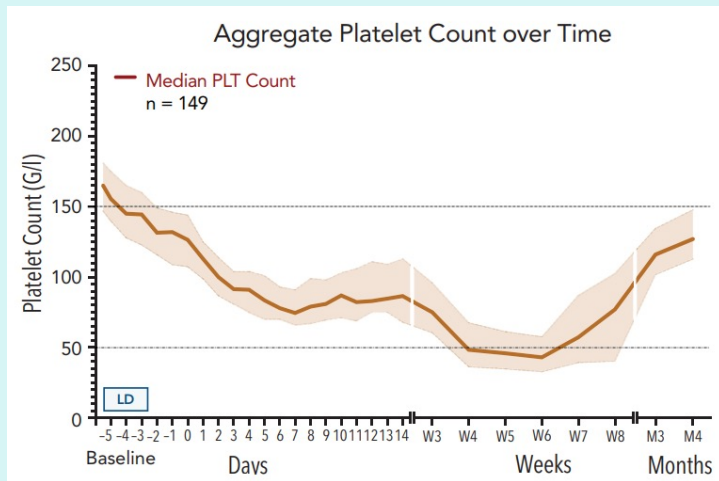
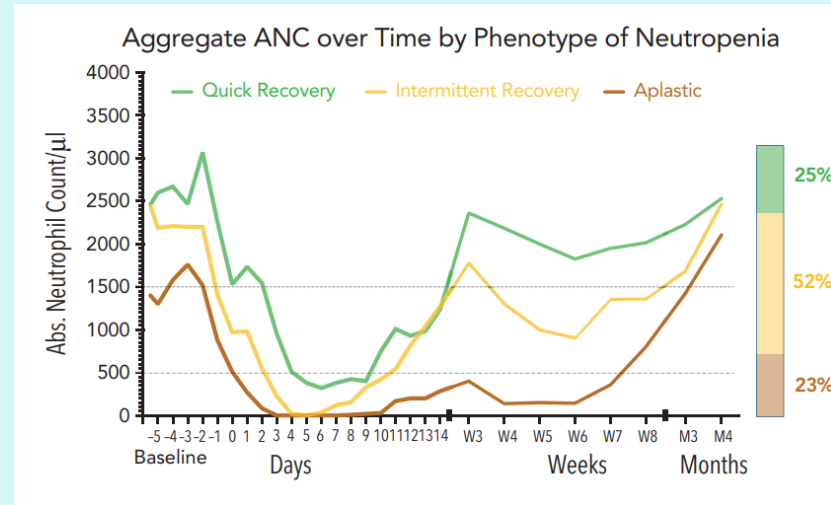
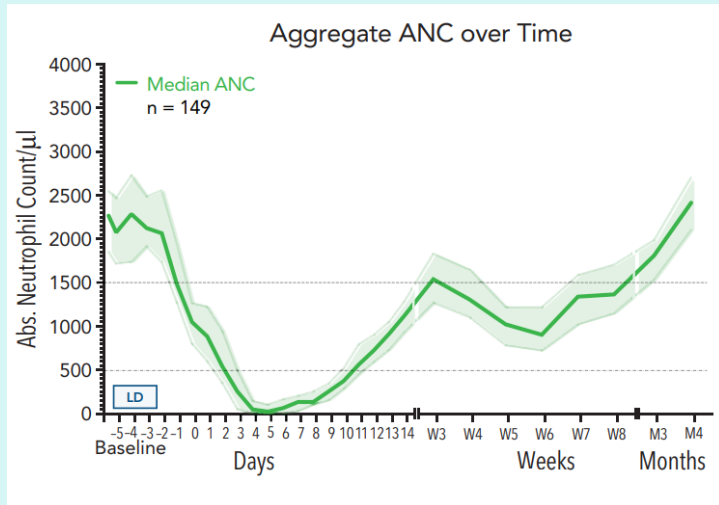


CRS-prophylaxis with IL-1R antagonist Anakinra, CAR-T



CRS-prophylaxis with IL-6R antagonist Tocilizumab, BsAbs

Hematological toxicity, CAR-T cells



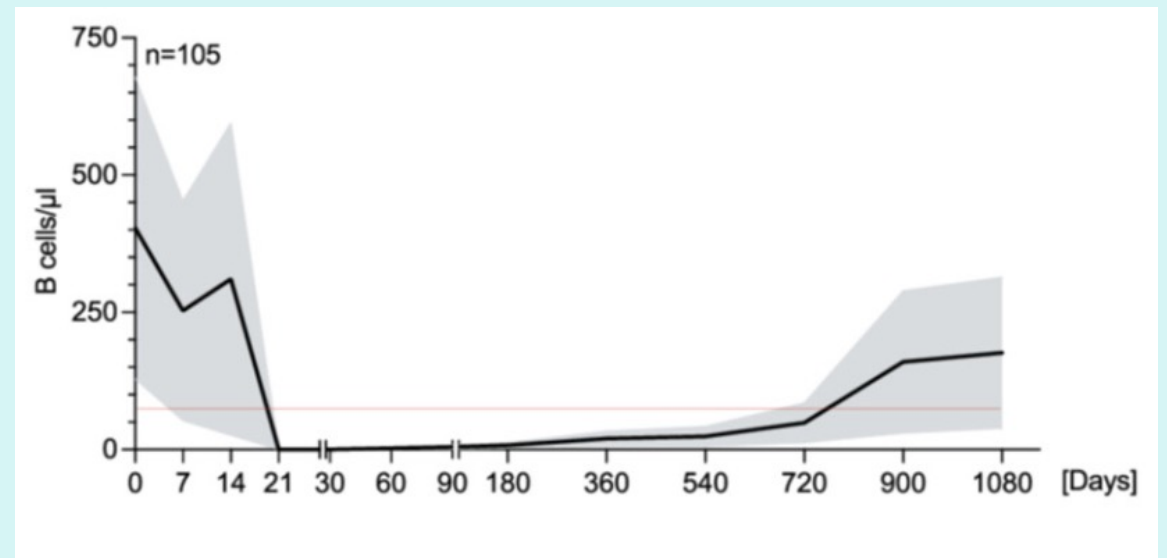
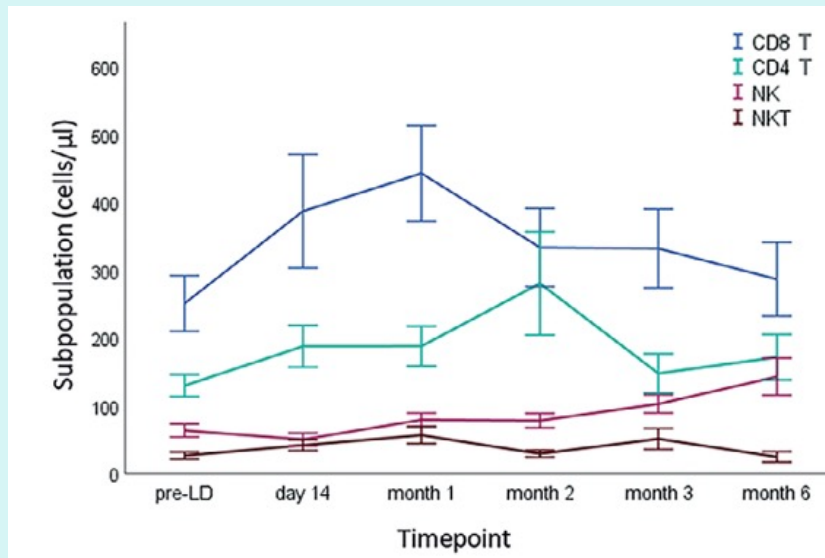
Baseline Features	0 Point	1 Point	2 Points
Platelet Count	> 175,000/ μ l	75,000 – 175,000/ μ l	< 75,000/ μ l
Absolute Neutrophil Count (ANC)	> 1200/ μ l	< 1200/ μ l	-
Hemoglobin	> 9.0 g/dl	< 9.0 g/dl	-
C-reactive protein (CRP)	< 3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl	-
Ferritin	< 650 ng/ml	650 – 2000 ng/ml	> 2000 ng/ml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

CAR-HEMATOTOX for BsAbs

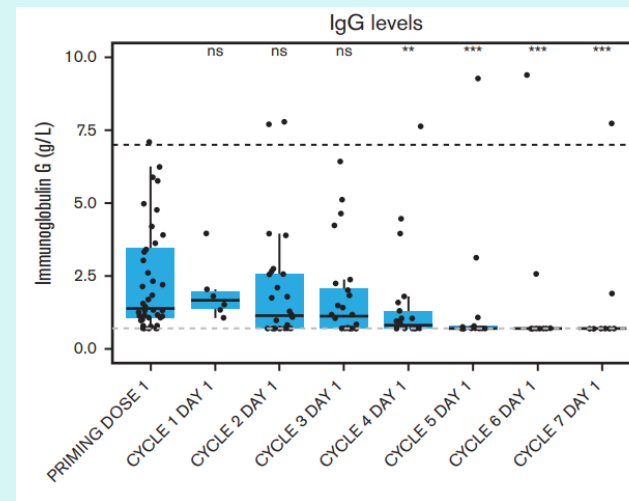
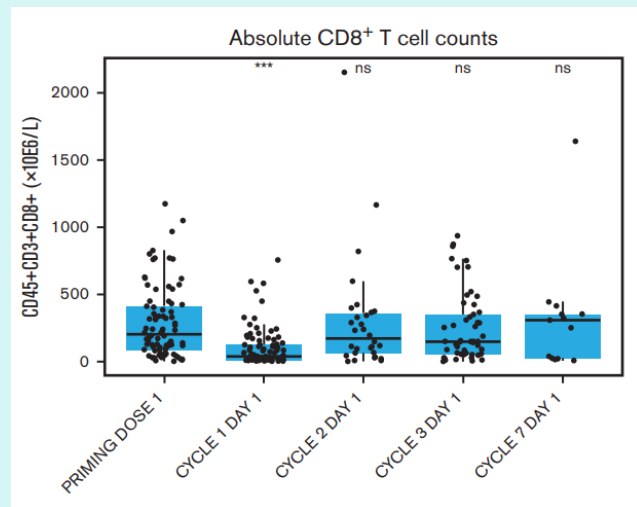
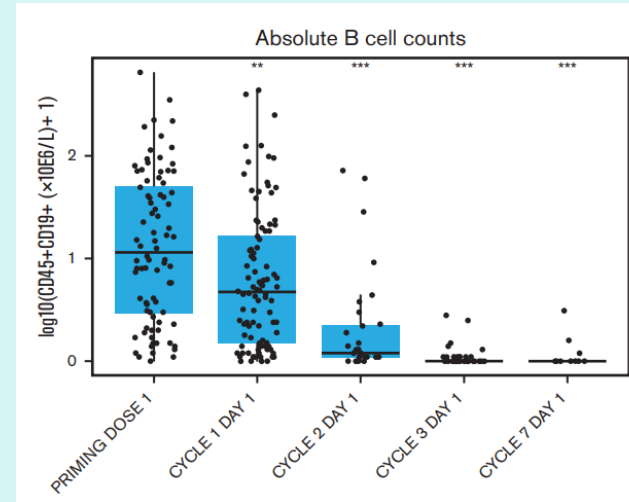
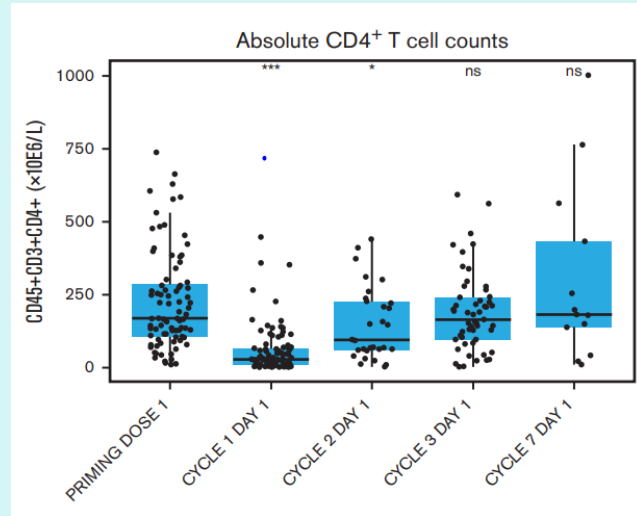


Setting	Product	C-HT Risk	CRS ≥ 2	TOCI	Neutropenia $G \geq 3$	Thromb.penia $G \geq 3$	90days severe infection-rate
RRMM, N=128	Teclistamab N = 70	Low Risk N = 67	12%	17%	9%	0%	15%
	Talquetamab N = 58	High Risk N = 61	36%	43%	31%	46%	47%
OR			4.33	3.55			HR 2.29
P			0.004	0.004	0.007	< 0.0001	0.04
RRDLBCL, N=190	Odronextamab	Low Risk 49%	12%				16%
		High Risk 51%	26%				22%
P			0.016				0.1

Lymphocytes dynamics, CAR-T cells

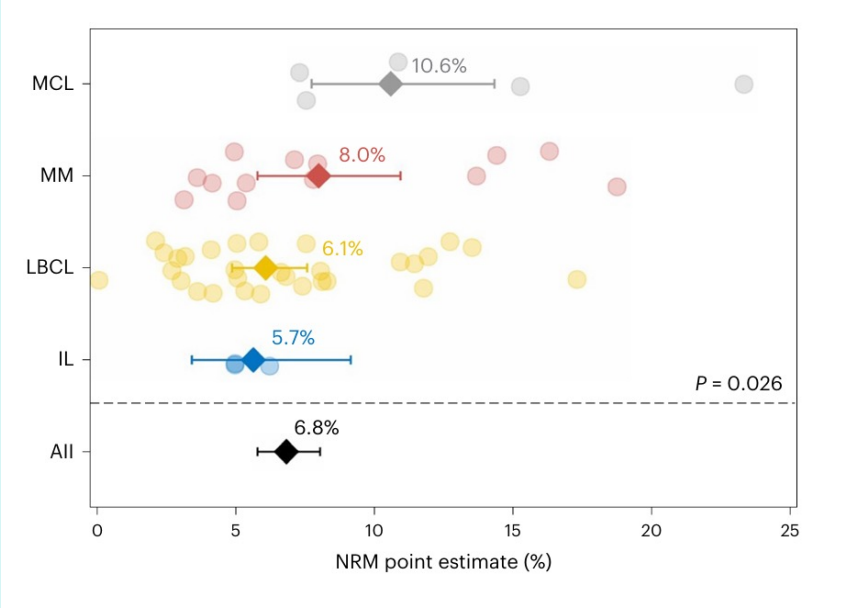
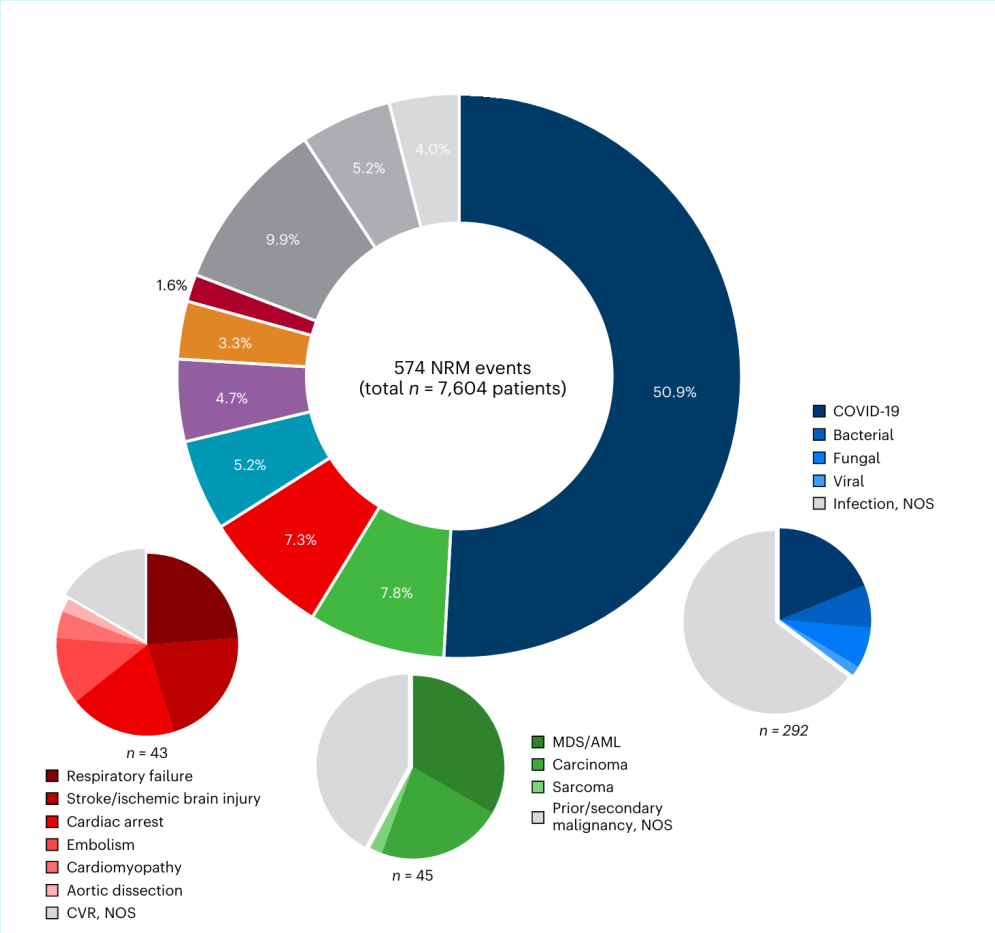


Lymphocytes dynamics, BsAbs



TUTORSHIP
 Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale
 29 aprile 2024
 15 ottobre 2024
 SAVONA

Determinants of Non-Relapse Mortality, CAR-T cells



Modalità di somministrazione ed effetti collaterali.

Procedure operative di osservazione
e minimizzazione rischio: il modello del CAR-T team.





Criteria richiesti da AIFA per poter accreditare un centro alla somministrazione

- | | |
|---|--|
| <p>1. Certificazione rilasciata dal Centro nazionale trapianti e dal Centro nazionale sangue che attesta la rispondenza del Centro trapianti midollo osseo ai requisiti previsti dalle direttive europee</p> | <p><i>Riguardano il processo di produzione e somministrazione («trapianto di cellule») della terapia cellulare CAR-T</i></p> |
| <p>2. Accreditamento JACIE 7.0 (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT) per il trapianto allogenico</p> | |
| <p>3. Presenza di un Centro di aferesi e di un laboratorio per la criopreservazione</p> | <p><i>Riguardano possibili complicanze che possono manifestarsi in seguito a somministrazione della terapia CAR-T, ovvero la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità</i></p> |
| <p>4. Disponibilità di un'Unità di terapia intensiva e rianimazione</p> | |
| <p>5. Disponibilità di un team multidisciplinare qualificato per la gestione clinica del paziente e delle sue possibili complicanze</p> | |

Criteria for Patients' Management, CAR-T therapy (AIFA)

- Immediate ICU availability
- CAR-T team



**Programma Trapianti e Terapie Cellulari
"Alberto Marmont"
CAR-t TEAM**

NOMINATIVO	RUOLO
Angelucci Emanuele	Direttore UO Ematologia CT
Beltrami Germana	Medico Ematologia
Coviello Elisa	Medico Ematologia
Dominietto Alida	Medico DH
Gambella Massimiliano	Medico Unità Clinica
Ghiggi Chiara	Medico prescrittore
Aquino Sara	Medico prescrittore
Ibatici Adalberto	Medico prescrittore
Raiola Anna Maria	Responsabile Medico Unità Clinica
Falasci Gabriella	Coordinatrice infermieristica Centro Trapianti
Centanaro Monica	Responsabile Medico degenza UO Anestesia Rianimazione
Beltramini Sabrina	Direttore Farmacia
Mina Federica	Farmacista
Inglese Matilde	Medico neurologo
Laroni Alice	Medico neurologo
Sarocchi Matteo	Medico cardiologo
Ameri Pietro	Medico cardiologo
Mikulska Malgorzata	Medico infettivologo
Balletto Elisa	Medico infettivologo
CAR-t TEAM allargato	
Simona Morganti	Medico UO Rischio Clinico
Agostini Vanessa	Direttore UO Medicina Trasfusionale
Ubezio Gianluca	Medico UO Medicina Trasfusionale
Delle Piane Andrea	Infermiere UO Medicina Trasfusionale
Lemoglio Vittoria	Infermiere UO Medicina Trasfusionale
Pastori Giordana	Medico UO Medicina Trasfusionale
Cruciani Fabio	Medico UO Medicina Trasfusionale
Bo Alessandra	Responsabile medico Laboratorio di manipolazione cellulare
Luchetti Silvia	Biologo Laboratorio di manipolazione cellulare
Serio Alberto	Biologo Laboratorio di manipolazione cellulare

CAR-T TEAM, interventional steps

- Indication
- Eligibility
- Product management
- **Early & Late toxicities management**
- Long term monitoring
- **Formalize and Review SOPs**

PROCEDURA

**TERAPIA CON CELLULE EFFETTRICI
CAR-T**

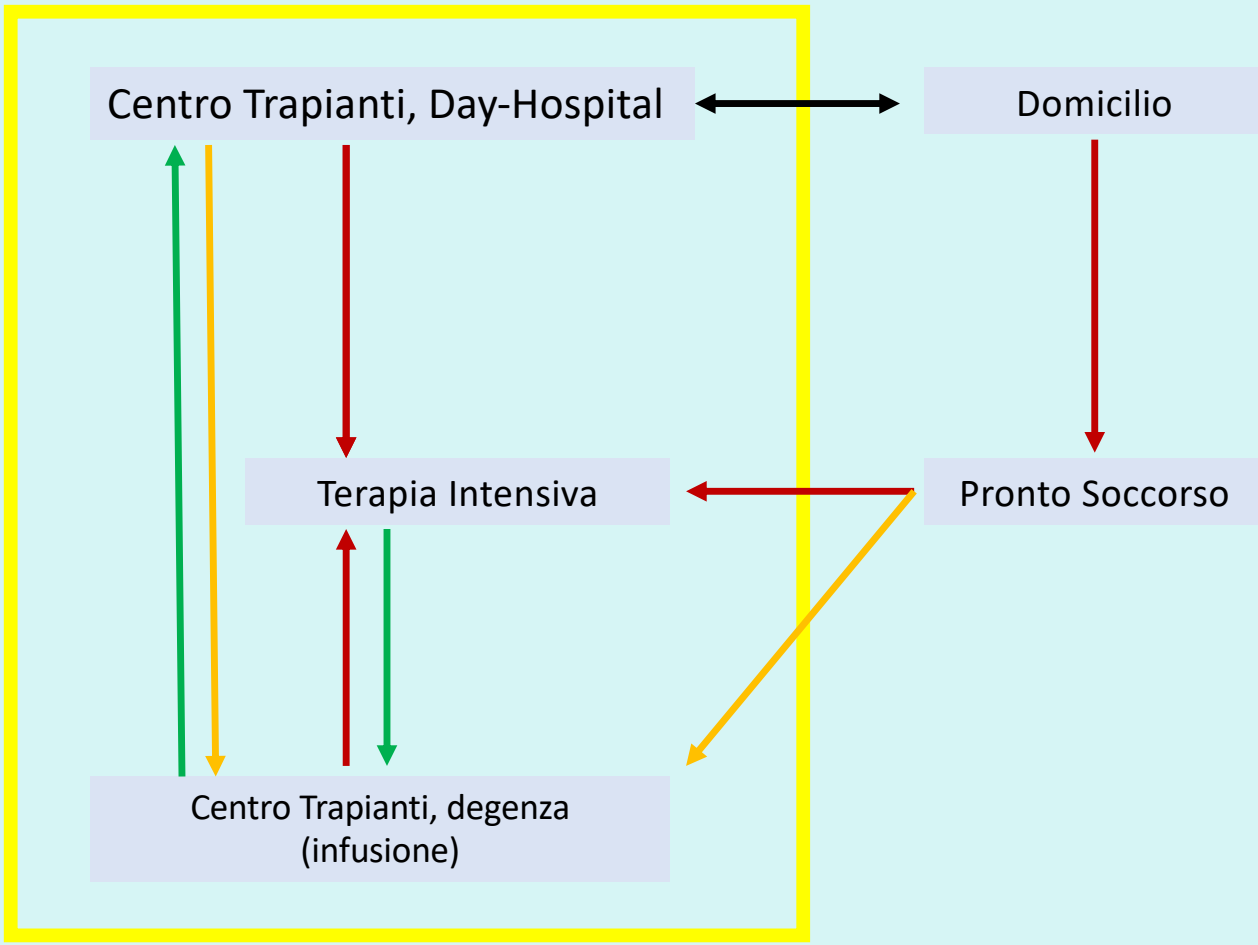
Linee guida gestionali

Redazione			Verifica e Approvazione			Autorizzazione		
Funzione	Nome e cognome	Data e firma	Funzione	Nome e cognome	Data e firma	Funzione	Nome e cognome	Data e firma
Dirigente medico	M. Gambella		RAQ	A. Ghiso		Direttore	E. Angelucci	
Data applicazione: 22/04/2025								

Condizione	Gestione
<p>Basso rischio: tutte le condizioni soddisfatte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età <65aa • ECOG 0-1 • Diagnosi LF, MM, DLBCL • Assenza di massa bulky (5cm) • Assenza di epato-splenomegalia • Assenza di malattia EM (MM) • Assenza di malattia extranodale (LNH) • Assenza di malattia SNC attuale o pregressa • Assenza di coagulopatia • ANC \geq1000/mcl • PLT \geq75.000/mcl • HCT-CI 0 • Assenza di malattia infettiva in atto • Ferritina <650mcg/L • PCR <3mg/dL • LDH <1.5 volte ULN 	<p>Chemioterapia linfodepletiva: somministrazione in regime di DH</p> <p>Ricovero ordinario: prima della somministrazione del CAR-T (idealmente giorno -1)</p> <p>In assenza di CRS e/o ICANS: dimissione in 6a giornata dall'infusione di CAR-T, successiva gestione in regime di day-hospital a cadenza quotidiana fino a compimento dei 10 giorni totali.</p> <p>In caso di CRS, ICANS o altra tossicità di qualsiasi grado: ricovero ordinario.</p>
<p>Alto rischio: una qualsiasi tra le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di LLA, MCL, PMBCL • LF, MM, DLBCL: qualsiasi condizione diversa dal basso rischio 	<p>Chemioterapia linfodepletiva: somministrazione in regime di degenza ordinaria</p> <p>Dimissione: dopo 10 giorni di ricovero ordinario, salvo ragioni cliniche che la controindicano.</p>
<p>A giudizio clinico, la gestione della chemioterapia linfodepletiva o della durata del ricovero possono essere soggetti a variazione, indipendentemente dal rischio di base del paziente.</p>	

ICE score		
Generalità		
<ul style="list-style-type: none"> - scala valutativa della funzione neurologica e dell'eventuale presenza di encefalopatia. - valuta 5 domini neurologici: Orientamento, Afasia Espressiva e Recettiva, Scrittura, Attenzione. - è strumento di screening: viene valutato 3 volte al giorno in corso di ricovero. - è strumento di grading: è sufficiente a definire severità di ICANS, tuttavia viene integrata con stato di coscienza, forza muscolare, presenza di convulsioni ed edema cerebrale/incremento ICP per stabilire la severità di ICANS (p. 18) 		
Orientamento	definire	1 punto ciascuno (max 4)
	anno	
	mese	
	città	
Afasia Espressiva (naming)	nominare 3 oggetti indicati	1 punto ciascuno (max 3)
	penna	
	cuscino	
	sedia	
Afasia Recettiva (eseguire comandi)	eseguire comando semplice	1 punto
	mostrami 2 dita	
Scrittura	scrivere frase semplice	1 punto
	"sono ricoverato in ospedale"	
Attenzione	abilità a contare indietro	1 punto
	da 100, sottraendo di 10 in 10	
Punteggio ICE score		
	9-7	ICANS gr.1
	6-3	ICANS gr.2
	2-0	ICANS gr.3
ICE non eseguibile	0	ICANS gr.4

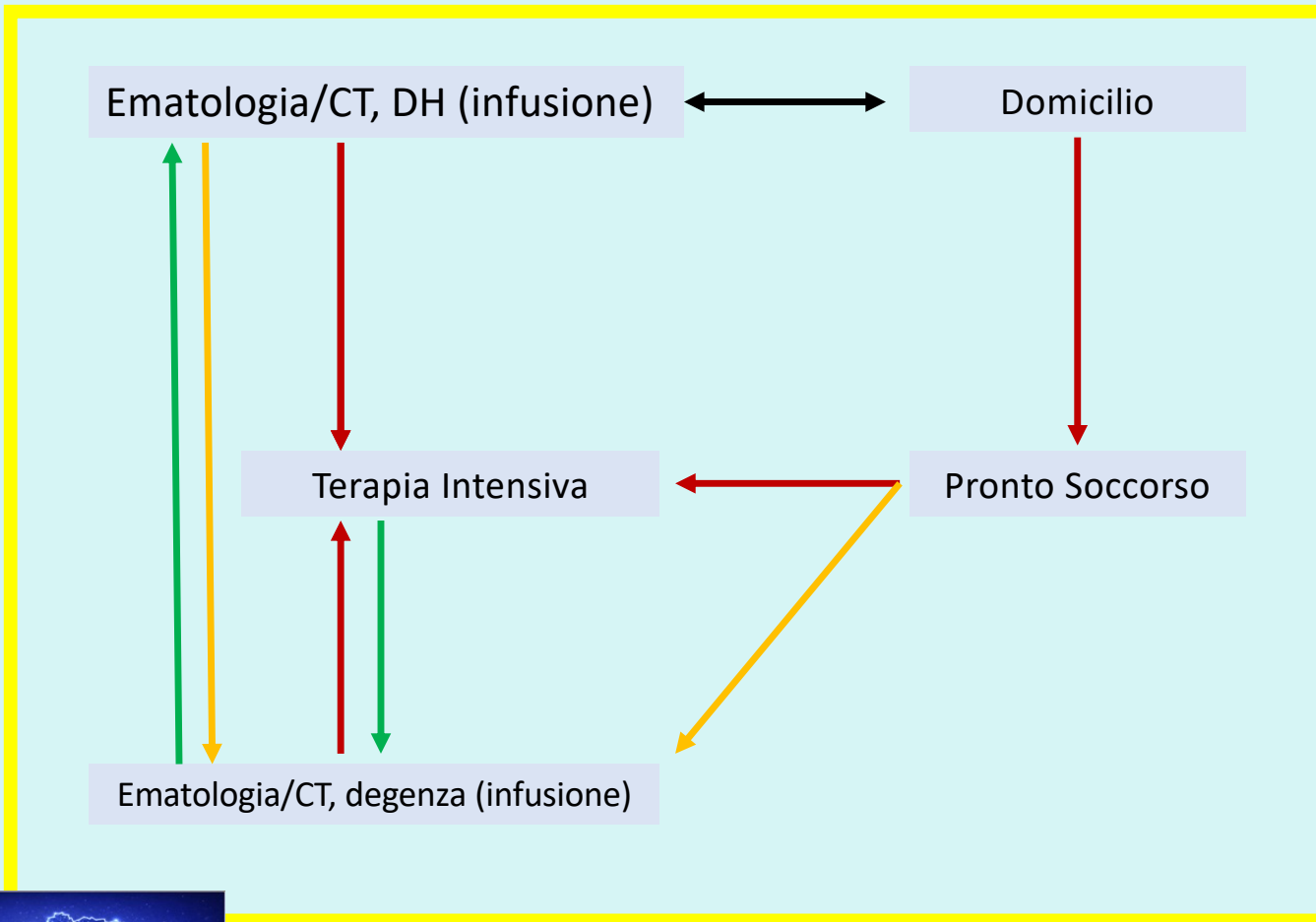
ICANS: algoritmo terapeutico-decisionale			
Grado 1 clinico - ICE 9-7 Coscienza RS* Forza nella norma Convulsioni NO	Grado 2 clinico - ICE 6-3 Coscienza RR* Forza nella norma Convulsioni NO	Grado 3 clinico - ICE 2-0 Coscienza RT* Forza nella norma Convulsioni SI (A)**	Grado 4 clinico - ICE NV Coscienza NR* Forza Deficit Focale Convulsioni SI (B)**
contatta UTI (trasferimento se Gr.2,3,4) e Neurologo di riferimento applica misure sintomatiche: capo sollevato 30°, sospensione nutrizione orale, sostituzione farmaci per OS con EV			
in collaborazione con Neurologo di riferimento si valuta indicazione a EEG, esame fundus, MRI encefalo, eventuale puntura lombare			
EEG: negativo MRI: NO edema non ↑ICP	EEG: negativo MRI: NO edema non ↑ICP	EEG: convulsione subclinica responsiva a terapia MRI: edema cerebrale FOCALE non ↑ICP	EEG: convulsione subclinica ripetitiva MRI: edema cerebrale DIFFUSO ↑ICP
avvio terapia supporto se convulsioni (cliniche o EEG): CLONAZEPAM EV 1mg o DIAZEPAM EV 10mg se persistenza o ricomparsa di convulsioni: ripetere dopo 5 minuti, o trattare come "stato di male"			
		se edema cerebrale: considera TERAPIA IPEROSMOLARE	
		se edema papillare: ACETAZOLAMIDE	
ICANS su CRS in terapia con tocilizumab: switch da TOCILIZUMAB ad ANAKINRA ICANS Gr. ≥2, de-novo o su CRS non trattata: avvia ANAKINRA ICANS Gr. 3 con edema focale o Gr.4: avvia ANAKINRA e considera RUXOLITINIB + avvia terapia STEROIDEA, in base al grading:			
Desametasone 10mg singola dose e rivalutazione a 6h	Desametasone 10mg q6h (tapering quando ICANS ≤1)	Desametasone 20mgq6h (tapering quando ICANS ≤1)	Metilprednisone 1g/die per 3gg e successivo tapering



CAR-T team,

Il **perimetro attuale** delle terapie cellulari

TUTORSHIP
 Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale
 29 aprile 2024
 15 ottobre 2024
 SAVONA



CAR-T team *esteso*,

Il **perimetro futuro** delle terapie cellulari

Implementazioni:

- Selezione del paziente
- Care Giver «educato»
- Percorso DEA dedicato
- * paziente noto per TC
- * referral ematologico rapido
- * disponibilità TOCI

Adattabilità al contesto delle terapie con BsAbs per una gestione outpatient.

- Educazione
- Team multidisciplinare
- Procedure standard

Programma Trapianti e Terapie Cellulari "Alberto Marmont"
IRCCS AOM - Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

Emanuele Angelucci

Alessandra Bo
Stefania Bregante
Alida Dominiotto
Massimiliano Gambella
Anna Ghiso

Carmen di Grazia
Antonella Laudisi
Monica Passannante

Riccardo Varaldo

I colleghi dell'Ematologia Generale,
del CCS e del CTO

Infermieri, OSS

Pazienti e familiari

Grazie.

TUTORSHIP
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale

29 aprile 2026
15 ottobre 2026

SAVONA



IRCCSAOM
AZIENDA OSPEDALIERA METROPOLITANA



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria
IRCCS AZIENDA OSPEDALIERA METROPOLITANA