



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**“CAR-T, UNA NUOVA TERAPIA IN
AMBITO ONCOEMATOLOGICO:
L’APPROCCIO INFERMIERISTICO”**

Relatore: Chiar.mo
DOTT. SANDRO ORTOLANI

Tesi di Laurea di:
FRANCESCA CIAFFONI

Correlatori: Chiar.mi
DOTT. ROMANO NATALINI

DOTT. CESARE TOZZI

A.A. 2020/2021

Alle mie stelle luminose

A mio Nonno

*così rigoroso e ligio alle regole,
sono sicura che oggi sorridi anche tu.*

A mia Nonna,

*so che in questo giorno volevi esserci così tanto,
che ti sento qui con me.*

Francesca

INDICE

ABSTRACT

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE ALLE CAR-T, PROSPETTIVA STORICA E

OBIETTIVO

- 1.1 Introduzione
- 1.2 Che cosa sono le CAR-T
- 1.3 Le terapie avanzate: una rivoluzione che inizia negli anni '70
- 1.4 La nascita dell'immunoterapia
- 1.5 L'arrivo delle CAR-T
- 1.6 Come sono fatte e come funzionano le CAR-T
- 1.7 Obiettivo

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

CAPITOLO 3: RISULTATI

- 3.1 Procedimento di candidatura del paziente alla procedura
- 3.2 Processo di infusione delle CAR-T
- 3.3 Follow up a breve termine: monitoraggio e complicanze
- 3.4 Follow up a medio termine
- 3.5 Follow up a lungo termine
- 3.6 L'approccio e le responsabilità dell'infermiere

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

- 4.1 Il valore delle CAR-T
- 3.4 Valutazione di costo-efficacia
- 4.3 Modelli di pagamento
- 4.4 Sostenibilità finanziaria
- 4.5 Conclusioni: efficacia e sicurezza del trattamento

SITOGRAFIA

ALLEGATI

IMMAGINI

RINGRAZIAMENTI

ABSTRACT

Nell'ambito delle terapie antitumorali una nuova frontiera è rappresentata dalle CAR-T cells, acronimo di "Chimeric Antigen Receptor T cell therapies", ovvero "Terapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico per Antigene". Si tratta infatti di linfociti T opportunamente modificati ex vivo con tecniche di ingegneria genetica affinché esprimano sulla membrana cellulare il recettore CAR, il quale è in grado di riconoscere uno specifico antigene tumorale. Il legame con l'antigene permette l'attivazione mirata del sistema immunitario del paziente nei confronti della neoplasia.

Gli **obiettivi** sono: far conoscere l'immunoterapia oncologica mediante cellule CAR-T, di assicurare che le attività di cura e gestione della catena di approvvigionamento basate sulle CAR-T, siano sempre conformi alle raccomandazioni dettate dall'EBMT e della normativa vigente, di sottoporre a un'attenta e accurata valutazione il rapporto costo-efficacia delle CAR-T.

I **materali e metodi** utilizzati sono: consultazione e analisi della sitografia presente in letteratura scientifica, visione diretta del materiale fornito dalla Clinica di Ematologia dell'Azienda Ospedale riuniti di Ancona di cui protocolli aziendali, moduli e scale per la valutazione clinica-assistenziale del paziente in trattamento con CAR-T cell.

I **risultati**: la revisione della letteratura ha messo alla luce come le CAR-T rappresentano una terapia avanzata valida ed efficace per pazienti in cui le terapie convenzionali standard hanno fallito, seppure sono da considerare le possibili complicanze.

Le **conclusioni**: le CAR-T permettono di ottenere remissioni complete anche in fasi di malattia molto avanzate e ad un anno dall'infusione di CAR-T, la maggior parte dei pazienti che ha ottenuto una remissione è ancora viva e libera da malattia.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE ALLE CAR-T, PROSPETTIVA STORICA E OBIETTIVO

1.1 Introduzione

Le CAR-T rappresentano una novità terapeutica in ambito oncoematologico che prevede il prelievo di linfociti T dal paziente, la loro ingegnerizzazione e la successiva reinfusione; i linfociti T reinfusi hanno lo scopo di distruggere in maniera selettiva le cellule del linfoma del paziente stesso.

Le cellule T con recettore chimerico, CAR-T, sono linfociti T ingegnerizzati per esprimere sia un recettore di natura anticorpale rivolto contro un antigene di membrana della cellula neoplastica, sia una molecola costimolatoria in grado di attivare contemporaneamente la cellula T nel momento in cui si lega alla cellula neoplastica.

La generazione di CAR-T autologhe ha permesso di ottenere dei prodotti cellulari estremamente efficaci sia in pazienti giovani con Leucemia acuta linfoblastica ricaduta dopo trapianto allogenico, che in pazienti affetti da linfoma aggressivo, diffuso a grandi cellule B.

Ho scelto di affrontare tale tematica dopo aver preso parte ad un training formativo multidisciplinare, durante la mia esperienza di tirocinio presso la Clinica di Ematologia, dell'Azienda Ospedale Riuniti di Ancona. Questa attività fu svolta per istruire e preparare medici, infermieri, neurologi e altri professionisti ad accogliere per la prima volta nella storia della medicina marchigiana un paziente da trattare con CAR-T.

In questa occasione ho avuto la possibilità di cogliere l'attualità del tema e di come questa terapia oncoematologica possa rappresentare un'opportunità di speranza e vita per pazienti in cui le terapie convenzionali standard hanno fallito.

Nel lavoro di tesi ci si focalizzerà sul funzionamento della terapia, sulla gestione infermieristica del paziente in trattamento terapeutico, con particolare attenzione alle temibili complicanze e sull'aspetto costo-beneficio. Le CAR-T, infatti, sono estremamente costose ma grazie al Sistema Nazionale Italiano l'accesso alle cure è gratuito.

La terapia CAR-T nasce in America e solo da pochi anni ha approdato in Italia e ciò ha rappresentato un momento di svolta nella storia della medicina italiana, che ha completamente rivoluzionato l'iter terapeutico per pazienti con linfomi.

1.2 Cosa sono le CAR-T

Le CAR-T sono una terapia innovativa in campo onco-ematologico, che permette di offrire una possibilità di cura a pazienti con Linfomi non Hodgkin, con leucemie linfoblastiche che sono andati incontro a ricaduta dopo trapianto allogenico e pazienti affetti da linfoma aggressivo diffuso a grandi cellule B.

La terapia è basata sui linfociti T, un particolare tipo di globuli bianchi responsabili della difesa del nostro organismo dalle malattie. Nei pazienti con questo tipo di tumori del sangue però, i linfociti non sono in grado di garantire la propria capacità di difesa immunitaria.

Le CAR-T richiedono una complessa preparazione che ha inizio con il prelievo di cellule dal sangue del paziente che vengono poi separate dal resto delle cellule sanguigne e del plasma attraverso una tecnica chiamata aferesi, che consente la raccolta dei linfociti del paziente. I linfociti vengono poi spediti nei laboratori deputati al processo di ingegnerizzazione, secondo un rigido protocollo di controllo di qualità.

Una volta in laboratorio, all'interno dei linfociti viene introdotto il recettore CAR (Chimeric Antigen Receptor) capace di riconoscere le cellule tumorali: i CAR-T così ottenuti esprimono sulla propria superficie il recettore che individua l'antigene CD 19, una proteina caratteristica delle cellule del linfoma.

La procedura ha una durata di circa 3-4 settimane, trascorse le quali i linfociti CAR-T possono essere infusi nel sangue del paziente, al fine di attaccare e distruggere le cellule tumorali.

Attualmente esistono due prodotti di CAR-T autologhe anti-CD19, approvati per l'uso clinico già nel 2017 dalla FDA. In Europa questi due prodotti sono stati approvati nel 2018 e sono rappresentati da:

- Tisagen-lecleucel (KymriahTM, Novartis): per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta refrattaria/recidivata nei bambini e giovani adulti, per il linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario
- Axicabtagene ciloleucel (YescartaTM, Kyte-Gilead): per il trattamento di linfoma a cellule B ad alto grado recidivato/refrattario e linfoma primitivo del mediastino a cellule B. ¹

¹ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Terapie_CAR-T.pdf/

1.3 Le terapie avanzate: una rivoluzione che inizia negli anni '70

Nel 1975 centoquaranta professionisti tra biologi, medici e avvocati si riunirono per alcuni giorni in un centro conferenze negli Stati Uniti, per stilare le Linee Guida spontanee che garantissero la sicurezza della tecnologia del DNA ricombinante. Era l'inizio di una rivoluzione, avviata qualche decennio prima, nel momento in cui si iniziò a capire che i geni fossero costituiti da DNA e che quest'ultimo codificasse le informazioni essenziali per i processi di replicazione e di sintesi proteica, aprendo le porte alla possibilità di manipolazione e modifica del genoma: per la prima volta i ricercatori potevano creare un DNA ibrido, combinando artificialmente materiale genetico di origine differente, e inserirlo in un organismo ospite, che in tal modo diventava quello che oggi si chiama un "Organismo Geneticamente Modificato".

In ambito medico una svolta si ebbe nel 1975 con la messa a punto dei primi anticorpi monoclonali e a seguire, qualche anno dopo, la tecnologia del DNA ricombinante venne perfezionata ulteriormente portando alla produzione di molecole di interesse tramite microrganismi modificati. Nascono così i farmaci biotecnologici, anche chiamati farmaci biologici, un esempio è quello dell'insulina umana, prodotta per la prima volta nel 1982 inserendo il gene umano nel batterio *Escherichia coli* e ottenendo così grandi quantità di insulina perfettamente identica a quella prodotta dagli esseri umani; fino a quel momento le persone diabetiche avevano usato insulina di origine animale, che non era però ben tollerata da tutti.

Successivamente, grazie alle metodiche di biologia molecolare e al sequenziamento genico, furono identificate numerose alterazioni geniche alla base di diverse patologie. Questo fu il punto di partenza per concretizzare l'idea, già ipotizzata nel 1972 da Theodore Friedmann e Richard Roblin su *Science*, di curare le malattie genetiche umane andando ad agire direttamente sui geni. Nasce così il concetto della terapia genica: sfruttare la tecnica del DNA ricombinante per costruire pezzi di DNA contenenti sequenze geniche desiderate che, una volta inseriti nelle cellule, potessero compensare il malfunzionamento dei geni "malati".

La prima terapia genica per un essere umano fu realizzata nel 1990 dal medico statunitense William French Anderson che la realizzò per una bambina affetta da SCID (Severe Combined Immunodeficiency), un'immunodeficienza combinata grave.

Gli scienziati non si limitarono a perfezionare tecniche innovative basate sul DNA ricombinante ma ci fu anche chi cominciò a ideare strategie per fornire cellule o costruire tessuti. Nel 1957 un medico statunitense provò per la prima volta a trattare dei pazienti affetti da leucemia con il trapianto di midollo osseo, un trapianto vero e proprio di cellule staminali ematopoietiche che oggi rappresenta una terapia curativa. Questo primo trapianto e quelli che seguirono negli anni '60 si rivelarono un enorme fallimento poiché persero la vita molti pazienti, ma segnarono l'inizio di un nuovo filone di ricerca e di una nuova era: quella della terapia cellulare.

1.4 La nascita dell'immunoterapia

Le terapie a base di cellule CAR-T rientrano a pieno titolo nel dominio generale delle terapie immunologiche.

Coloro che sono considerati i padri dell'immunologia avevano visto la portata dei vaccini e come essi avessero radicalmente cambiato la lotta alle malattie infettive, da quando Edward Jenner, sul fine del Settecento, aveva inoculato il virus del vaiolo vaccino in un bambino di otto anni esponendolo successivamente al contatto con il vaiolo umano e dimostrandone così l'immunità acquisita; il sogno di coloro che studiavano il sistema immunitario fu quello di impiegare le terapie immunologiche contro il cancro.

I linfociti B sono le cellule del sangue che costituiscono il sistema immunitario e si attivano in risposta ad una stimolazione da parte di sostanze estranee al nostro organismo. A fine Ottocento, Emil von Behring e Shibasaburō Kitasato hanno immunizzato i primi animali contro la difterite, iniettando loro il siero di un cavallo guarito dalla malattia, e meno di cento anni dopo, César Milstein e Georges Köhler diedero vita alla metodologia per la creazione degli anticorpi monoclonali.

Gli anticorpi monoclonali hanno subito dato l'impressione di poter essere impiegati per attaccare le cellule tumorali, ma il processo che li ha portati al letto del paziente non è stato breve e nemmeno semplice, tanto che, all'inizio del nuovo millennio, aleggiava ancora un certo scetticismo all'interno della comunità scientifica, in particolare tra gli oncologi, nei confronti di coloro che ritenevano che l'immunologia potesse condurre a benefici clinici contro i tumori se non in chiave diagnostica.

Negli anni c'è stato un grande cambiamento di paradigma: il cancro non è solo la cellula neoplastica, altrettanto importante è la nicchia ecologica intorno alla cellula tumorale, di

cui fanno parte i componenti del sistema immunitario. A questo cambiamento di paradigma si è affiancata la scoperta dei “freni” del sistema immunitario: vale a dire quelle molecole che agiscono a tutti i livelli dell’organismo, dalle cellule dendritiche ai linfociti, per interrompere l’attacco rivolto contro i patogeni o le cellule considerate estranee.

L’identificazione delle molecole capaci di spegnere la risposta immunitaria ha permesso di guardare con occhi nuovi alle potenzialità del nostro sistema di difesa, corroborando gli studi di coloro che si stavano occupando di immunologia dei tumori.

Nel 1987 fu scoperto il CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), uno dei freni del nostro sistema immunitario, e Jim Allison dimostrò che l’uso di anticorpi monoclonali diretti contro tale antigene poteva impedirgli di essere riconosciuto da parte delle molecole preposte ad attivarlo: ciò generava una risposta tale da condurre alla regressione del tumore. Qualche anno dopo Tasuku Honjo scoprì il PD-1, un’altra molecola freno del sistema immunitario e infatti nel 2018 Allison e Honjo vinsero il Premio Nobel per la Medicina per le loro scoperte di una terapia del cancro mediante l’inibizione della regolazione immunitaria negativa.

1.5 L’arrivo delle CAR-T

Già tra le fine degli anni Sessanta e l’inizio degli anni Settanta del secolo scorso, era stato osservato che le cellule del sistema immunitario hanno la capacità di uccidere le cellule tumorali. Il principale ostacolo al loro utilizzo clinico era costituito dal trovare un modo per arrestare la loro azione una volta che le cellule bersaglio fossero state eliminate. Individuando le molecole che emettono un segnale di stop alla risposta immunitaria, gli scienziati hanno così gettato le basi per la creazione delle terapie cellulari in ambito oncologico. A questo punto, la possibilità di prelevare i linfociti T, ovvero i soldati in prima linea del sistema immunitario, per addestrarli e spingerli a combattere contro le cellule tumorali non era più solo un’utopia bensì una prospettiva concreta e possibile. Anche se, purtroppo, quel momento non era così vicino come molti scienziati si auguravano: per cinquant’anni l’ambizione della scienza è stata vedere i linfociti, di diverse classi o i macrofagi, uccidere le cellule tumorali in vivo, nel corpo dei pazienti, e

oggi l'approvazione delle CAR-T negli Stati Uniti e in Europa, è uno strumento di lotta al cancro, che può essere interpretata come la realizzazione di quel sogno.

1.6 Come sono fatte e come funzionano le CAR-T

La possibilità di far crescere le cellule in coltura ha fornito l'ulteriore e indispensabile spinta per far decollare l'ambizioso progetto di sfruttare le cellule del sistema immunitario contro il cancro. In particolare, all'inizio del nuovo millennio fu Malcolm Brenner del Baylor College of Medicine di Houston a pensare di usare i linfociti T, proprio per la loro elevata capacità di riconoscere i virus, prelevandoli dagli individui affetti da linfoma delle cellule B provocato dal virus di Epstein-Barr e resistenti alle terapie convenzionali. L'idea funzionò e presto si prese a pensare di riproporre la stessa operazione anche per contrastare le cellule tumorali.

Le terapie a base di cellule CAR-T sono terapie vive, prodotte partendo dagli stessi linfociti T del paziente, che vengono appositamente ingegnerizzati per esprimere sulla loro superficie il Recettore Chimerico dell'Antigene (CAR), una struttura non presente in natura, costituita da un anticorpo monoclonale prodotto a partire dall'antigene di differenziazione CD19 delle cellule B a sua volta accoppiato a un segnale di trasduzione. La struttura di riconoscimento anticorpale funge da sensore collegato ad un sistema interno di attivazione del segnale citotossico delle cellule T, cosicché nel momento in cui avviene il legame antigene-anticorpo il linfocita T riconosce la cellula tumorale avviando una risposta immunitaria virtuosa in grado di superare quei meccanismi di evasione e di resistenza che le cellule neoplastiche stesse mettono in atto per proliferare indisturbate. I sintomi possono essere anche molto gravi e pericolosi per la vita del paziente. Una straordinaria coincidenza, dovuta al fatto che il figlio di Brenner, affetto da artrite reumatoide, fosse in cura con farmaci che bloccano l'espressione dell'interleuchina-6, lo portò a suggerire di usare lo stesso trattamento anche per sedare la tempesta citochinica, contraddistinta da elevati livelli di IL-6, in atto nei pazienti trattati con le CAR-T.

Nel lungo percorso a tappe, durante il quale è stato perfezionato il recettore chimerico delle cellule T, l'altro contributo sostanziale è giunto da Zelig Eshhar, un ricercatore israeliano che migliorò notevolmente la capacità del recettore CAR di riconoscere i linfociti; tutt'oggi però l'ottimizzazione e l'ingegnerizzazione del recettore CAR non è

un processo concluso, bensì ancora in corso d'opera, a tal punto che oggi esistono diverse generazioni del recettore CAR, il quale è stato via via migliorato per consentire un'attivazione più specifica e sicura dei linfociti T contro le cellule tumorali.

Grazie alle CAR-T è radicalmente cambiato il trattamento di alcune forme di leucemia e di certi linfomi, sia del bambino che dell'adulto. Tuttavia, le sfide delle terapie immunologiche rimangono tante e, per superarle e vincere la guerra al cancro, serve prima di tutto proiettarsi verso la conquista di nuove frontiere che consentiranno, da un lato, di migliorare e rendere sempre più efficaci e sicure queste nuove terapie e, dall'altro, di applicarle a un numero sempre crescente di patologie, giungendo finalmente a contrastare i tumori solidi.

La sicurezza delle CAR-T non è un processo semplice, sia a causa delle complesse modalità di preparazione di queste terapie che della capillare valutazione del rischio ad esse associato. La risposta immunitaria corre sempre sulla lama di rasoio tra effetto benefico e tossicità eccessiva. L'impatto delle cellule CAR-T può suscitare reazioni infiammatorie violente da parte dell'organismo, come la "sindrome da rilascio delle citochine" che può addirittura richiedere il ricovero in unità di terapia intensiva. È una delle ragioni per cui si devono continuare a studiare gli indubbi benefici di queste terapie, senza trascurare di guardare al loro lato oscuro, nel costante sforzo di individuare soluzioni che ne migliorino non soltanto l'efficacia ma anche la sicurezza. In tal senso, l'attenzione è tutta indirizzata sull'ingegnerizzazione dei freni del sistema immunitario e sulle molecole come CTLA-4, PD-1 e PDL-1/PDL-2, che possono bloccarli.

I prodotti medicinali di terapia avanzata sono farmaci veri e propri e rientrano in quattro tipologie di prodotti medicinali: terapia genica, terapia cellulare, ingegneria tissutale e terapie avanzate combinate.

Una prima netta differenza rispetto ai farmaci considerati "classici" è che non si parla più di molecole di sintesi chimica prodotte in laboratorio, ma di farmaci "vivi" che si basano su DNA o RNA, cellule e tessuti.

Una seconda differenza è che non sono ideati per curare i sintomi delle patologie bensì per intervenire sulle basi genetiche e cellulari, mirando ad una guarigione definitiva.

La terapia genica ha l'obiettivo di trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche e sfrutta in maggior misura la tecnica del DNA ricombinante: utilizza un virus, privato del suo genoma virale e reso così innocuo, per veicolare all'interno delle

cellule del paziente molecole di acidi nucleici utili per correggere il difetto genetico. Questo avviene inserendo una copia sana del gene “difettoso” (il cosiddetto “gene terapeutico”) o modificandone la sua funzione.

Si può parlare di terapia genica **ex vivo** se la correzione del gene avviene al di fuori dell’organismo, in questo caso le cellule del paziente vengono prelevate, ingegnerizzate in laboratorio tramite l’utilizzo del vettore virale e, infine, reintrodotte nel paziente stesso. La terapia genica **in vivo** prevede invece che il gene terapeutico sia somministrato direttamente nell’organismo, localmente (ovvero nelle cellule target) o per via sistemica. Dal connubio di cellule staminali e terapia genica, nel 2016 fu approvato nell’Unione Europea un’altra terapia avanzata “made in Italy” - sviluppata dall’Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) – indicata per il trattamento di una gravissima malattia rara nel campo delle immunodeficienze: il deficit dell’enzima adenosina deaminasi (ADA-SCID, Adenosine Deaminase Severe Combined ImmunoDeficiency,). In questo caso si tratta di una terapia genica ex vivo che si basa sul prelievo delle cellule staminali ematopoietiche del paziente che vengono modificate geneticamente in laboratorio inserendo una copia corretta del gene difettoso grazie a un vettore retrovirale. Le cellule così modificate vengono fatte crescere in vitro, per poi essere reinfuse nel paziente. Da allora lo sviluppo delle terapie geniche ha iniziato a correre a grande velocità, prima per lo più verso la cura di malattie rare e dovute a un unico difetto genico, come l’ADA-SCID, ora anche verso patologie più diffuse, come la beta-talassemia o i tumori del sangue.

Le CAR-T, considerate l’ultima frontiera dell’immunoterapia in campo oncologico, detengono un enorme potenziale perché mettono il sistema immunitario nella posizione di contrastare patologie per le quali non esiste alcuna alternativa terapeutica. Sebbene secondo la classificazione dell’Agenzia Europea dei Medicinali le CAR-T siano, a tutti gli effetti, un prodotto medicinale di terapia genica, questa innovazione terapeutica può essere concettualmente considerata una combinazione di terapia genica e terapia cellulare.

Le CAR-T non ambiscono ad essere un trattamento ma una cura definitiva della malattia, dal momento che i principali componenti del sistema immunitario vengono potenziati e rimessi nelle condizioni di svolgere il loro compito di sorveglianza ed eliminazione delle cellule neoplastiche. Il termine “trattamento” in medicina indica l’insieme delle terapie e

dei provvedimenti adottati nella “cura” di una malattia. Da un punto di vista semantico, dunque, esiste una differenza tra “trattamento” e “cura” in quanto quest’ultima si riferisce in maniera più diretta all’esito ultimo di un trattamento o di una terapia, cioè alla guarigione del paziente. Sulla carta il confine sembra labile e per qualcuno, specie per chi sta vivendo la malattia o per i familiari che forniscono assistenza ai malati, la distinzione tra le due cose non ricopre una grande importanza a fronte delle reali implicazioni della malattia ma quando si parla di terapie avanzate, e in particolare di terapia genica o di terapie a base di cellule CAR-T, la differenza assume un peso specifico significativo.

Emily Whitehead, una bambina di 7 anni con leucemia linfoblastica acuta (ALL), è stata la prima paziente pediatrica ad essere arruolata in uno studio clinico per testare una terapia CAR-T, sviluppata dal team di Carl June dell’Università della Pennsylvania. Emily ha ricevuto il trattamento sperimentale al Children’s Hospital di Philadelphia, nell’aprile 2012, dopo la seconda ricaduta della leucemia. Un trattamento che ha portato alla completa remissione del tumore, ancora ad anni di distanza. Cinque anni dopo è arrivata l’approvazione nel 2017 dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e nel 2018 dall’EMA in Europa, delle due prime CAR-T.

Queste date segnano un profondo cambiamento per il panorama terapeutico di patologie onco-ematologiche come la leucemia linfoblastica acuta e il linfoma diffuso a grandi cellule B.

Quando un paziente non raggiunge la remissione dopo due cicli di terapia aggressiva si definisce affetto da una forma “refrattaria” al trattamento. Per diminuire la probabilità di insorgenza di recidiva in certi casi si ricorre al trapianto allogenico (a base di cellule provenienti da un donatore) di midollo osseo, ma non tutti i pazienti sono nelle condizioni fisiche di affrontarlo e non sempre si trovano un parente stretto o un donatore non consanguineo compatibili.

Per pazienti che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno due linee di chemioterapia non esiste un’opzione di trattamento al di fuori delle CAR-T che, con una singola somministrazione, potrebbero determinare una remissione completa dalla malattia.

Fino a qualche anno fa, la possibilità di guarire definitivamente un malato con un'unica somministrazione di un farmaco, la cosiddetta somministrazione "one shot", era considerato un sogno irrealizzabile.

Le CAR-T prevedono un momento di ingegnerizzazione per aggiungere il recettore CAR per identificare le cellule tumorali e i fattori di co-stimolazione che favoriscono una più lunga durata dei linfociti all'interno del corpo umano; i fattori di co-stimolazione possono così amplificarsi ed espandersi restando in circolo per periodi di tempo più lunghi, combattendo la malattia e i suoi tentativi di ripresentarsi.

Una volta prelevati dal paziente, attraverso una tecnica detta linfocitoafèresi, i linfociti T vengono destinati a centri di produzione specializzati, manipolati geneticamente per poter esprimere il recettore CAR e i fattori di co-stimolazione e, infine, espansi. Dopo alcune settimane, possono tornare al paziente per essere "reinfusi" nella circolazione sanguigna dell'organismo e svolgere il loro compito: in estrema sintesi, questo è il processo produttivo delle CAR-T.²

² <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/test-download/category/7-altro?download=28:ebook-le-terapie-car-t-dal-laboratorio-al-paziente>

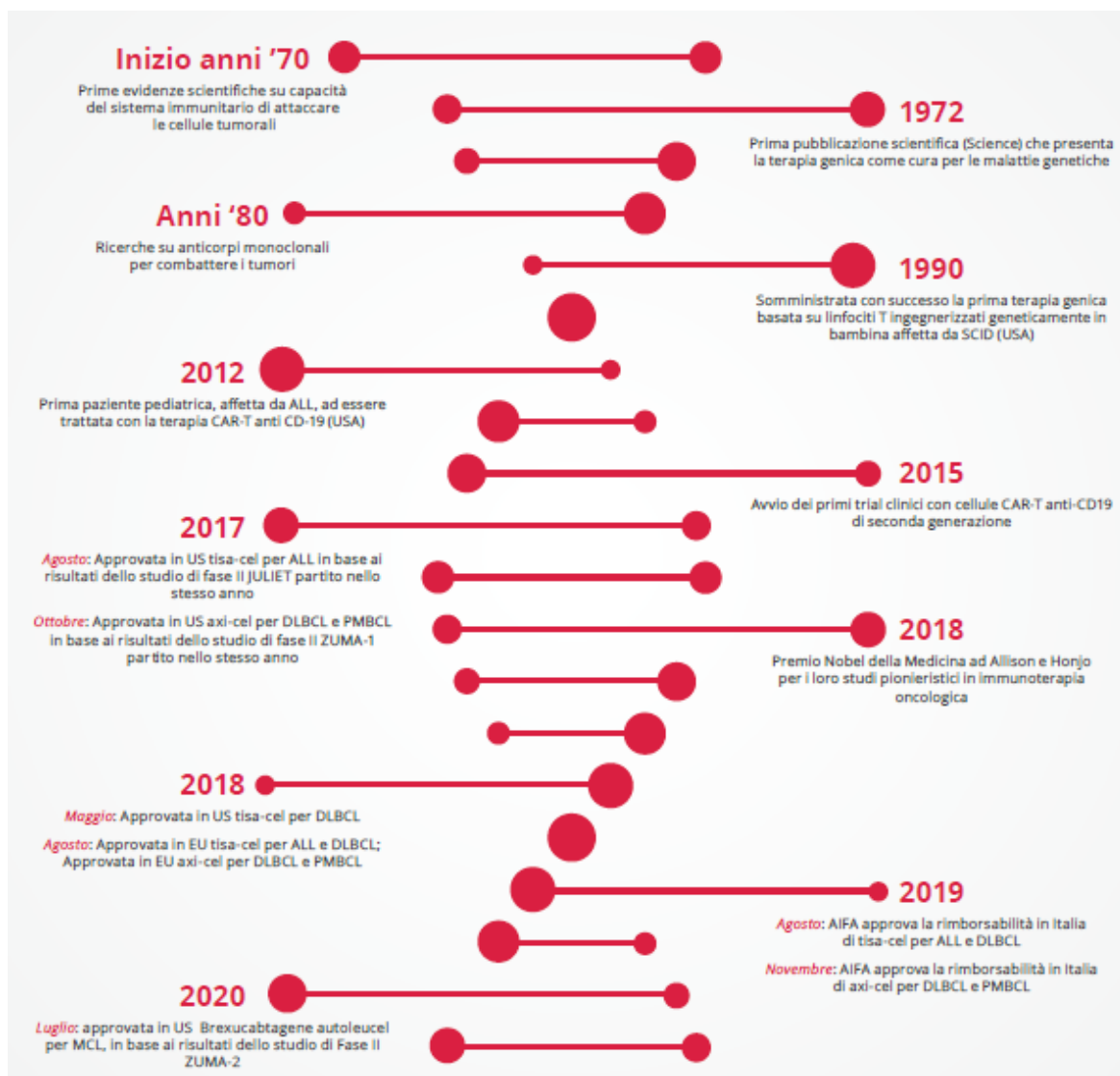


Immagine 1. La rivoluzione delle CAR-T: 50 anni di ricerca.

1.7 Obiettivo

L'elaborato si pone l'obiettivo di far conoscere una terapia avanzata, di assicurare che le attività di cura e gestione della catena di approvvigionamento basate sulle CAR-T, siano sempre conformi alle raccomandazioni dettate dall'EBMT e della normativa vigente, di analizzare il rapporto costo-efficacia delle CAR-T.

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

Il lavoro di tesi è stato elaborato attraverso una diretta consultazione del protocollo aziendale di presa in carico del paziente in trattamento con terapia CAR-T, protocollo di verifica aferesi, protocollo di gestione del prodotto finale CAR-T, forniti dalla Clinica di Ematologia, dell’Azienda Ospedale riuniti di Ancona.

Sono state inoltre visionate: il modulo di consenso alla procedura CAR-T, modulo di idoneità alla procedura, scheda di prenotazione esami per paziente candidato a CAR-T, schede di monitoraggio delle reazioni avverse e scheda di monitoraggio della grafia.

La raccolta delle informazioni ha preso anche in considerazione informazioni riguardanti i test per la disgrafia, forniti dal servizio di Medical Information di Gilead Sciences Srl.

La ricerca è avvenuta sulla banca dati biomedica Pubmed, utilizzando principalmente le parole-chiave: “CAR-T cell”, “adverse effects car-t”, “car-t clinical”, “CRS and ICANS”.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Procedimento di candidatura del paziente alla procedura

A chi sono destinate le CAR-T?

Sono indicate per il trattamento di:

- pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia (Kymriah);
- pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B o DLBCL (Kymriah e Yescarta) e pazienti con linfoma primitivo del mediastino a cellule B o PMBCL (Yescarta) già sottoposti ad almeno 2 linee di terapia sistemica.

Le CAR-T rappresentano per queste malattie linfoproliferative un'ulteriore opzione terapeutica, e sono state studiate in pazienti nei quali le precedenti strategie standard (chemioterapia e trapianto di cellule staminali emopoietiche) non si sono dimostrate efficaci. La terapia standard di seconda linea è in entrambi i casi basata sulla possibilità di accesso al trapianto di cellule staminali emopoietiche (da un donatore compatibile nel caso della leucemia, dallo stesso paziente nel caso dei linfomi) in seguito a risposta ad una chemioterapia di salvataggio. Per questo motivo, le terapie CAR-T sono indicate per pazienti che non abbiano mai risposto alla chemioterapia o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia, sono quindi terapie “di terza linea”.

Il processo di candidatura del paziente alla procedura CAR-T si sviluppa in fasi:

- **SELEZIONE DEL PAZIENTE:** a causa delle reazioni avverse che possono verificarsi con la terapia con CAR-T, l'idoneità al trattamento deve essere attentamente valutata caso per caso da medici ematologi esperti nel trattamento delle leucemie e dei linfomi, anche in considerazione del quadro clinico complessivo del paziente. Il Medico Ematologo referente di patologia candida il paziente alla procedura sulla base delle indicazioni AIFA (agenzia italiana del farmaco) di ognuno dei due prodotti, partecipa alla valutazione della sua eleggibilità, presiede ai colloqui informativi collabora alla gestione del paziente prima e dopo il trattamento con CAR-T, includente la valutazione alla risposta e al follow up.

Il Medico del Team trapiantologico insieme al referente ematologo valuta l'eleggibilità del paziente alla procedura, presiede ai colloqui informativi, organizza l'esecuzione degli esami di idoneità, l'eventuale posizionamento di CVC, raccoglie tutta la documentazione nella relativa cartella, e, insieme al CAR T team, ne definisce l'idoneità; pianifica la linfocitoafèresi; a raccolta avvenuta, organizza il ricovero del paziente, e responsabile della pianificazione ed esecuzione del trattamento immunosoppressivo, prima della reinfusione; della reinfusione e del follow up a breve termine; successivamente collabora con il referente di patologia nella gestione del follow-up a medio-lungo termine.

Il CAR T Team (ematologo, team trapianti, neurologo, intensivista) valuta collegialmente l'idoneità del paziente; gli specialisti coinvolti intervengono nella gestione delle complicanze a breve, medio e lungo termine, in collaborazione con il medico del Team trapiantologico.

Il Medico dell'Unità di Raccolta completa la verifica del paziente, si occupa della esecuzione delle linfocitoafèresi e della documentazione delle rispettive fasi avvalendosi del modulo di refertazione dell'afèresi

Il Personale dell'Unità di Processazione (Istituto dei Tessuti) si occupa della ricezione del kit per la raccolta e completa la verifica dell'imballaggio del materiale da afèresi; ove necessario (procedura con CAR-T Kymriah Novartis), provvede alla manipolazione, alla criopreservazione e allo stoccaggio del prodotto, inclusi i controlli di qualità; si occupa dell'invio del prodotto fresco e della gestione del prodotto finale (ricevimento, gestione, conservazione, tracciabilità e rilascio).

Il Collaboratore Professionale Sanitario Infermiere (CPSI) è responsabile della presa in carico della persona assistita e dell'individuazione dei suoi bisogni di assistenza; della corretta somministrazione della sacca di cellule modificate; del monitoraggio dell'insorgenza di segni e sintomi riferibili a CRS, alterazioni neurologiche ed altri effetti indesiderati; della collaborazione nell'educazione del paziente e dei caregivers; del sostegno emotivo della persona assistita.

L'ematologo referente di patologia presenta al team trapianti la candidatura di un possibile paziente alla procedura CAR T.

L'eleggibilità alla procedura viene discussa collegialmente durante la riunione settimanale del team trapiantologico, con la valutazione:

1. delle condizioni generali e comorbidità
2. dello stato di malattia
3. della eventuale necessità di terapia bridging
4. della aspettativa di vita stimata
5. Compliance ai criteri di attivazione AIFA

In questo ambito ogni singolo paziente è oggetto di una valutazione collegiale. La complessità e le tempistiche richieste per la procedura terapeutica, che include anche un trattamento di chemioterapia linfodepletiva pre-trattamento, impongono che il quadro clinico del paziente sia tale da garantirne la stabilità fino al momento dell'infusione.

- **PIANIFICAZIONE PRELIMINARE E SESSIONE INFORMATIVA:** se il paziente possiede i criteri di eleggibilità, si procede ad una pianificazione preliminare per la linfocitoaferesi e alla programmazione della data presunta redatto durante la riunione del team trapianti, in accordo con il responsabile della raccolta, dandone comunicazione preventiva anche alla Farmacia. Il paziente viene convocato dal medico referente per un colloquio informativo e consenso informato preliminare.
- **ESAMI DI IDONEITA':** una volta firmato il consenso, il medico del team trapianti convoca il paziente per gli esami di valutazione dell'idoneità alla procedura. Gli esami da eseguire sono:
 - a. istologico per LNH e immunofenotipo per LAL: servono per la rivalutazione della malattia
 - b. parametri ematologici: neutrofili $\geq 1000/\text{mmc}$; leucociti $\geq 100/\text{mmc}$; piastrine $\geq 75000/\text{mmc}$; Hb $> 8 \text{ g/dl}$: indicano un'adeguata riserva midollare
 - c. indici epatici:
 - bilirubina $< 3,4 \text{ g/dl}$; accettabile se valori $> 3,4$ ma $< 4,2 \text{ mg/dl}$ solo nel caso della sindrome di Gilbert
 - AST/ALT $< 5 \text{ ULN}$
 - d. Screening virologico: Markers, Epatite B e C, HIV, LUE
 - e. Creatinina Clearance $> 30 \text{ ml/min}$
 - f. Elettroliti: Na, K
 - g. Indici di flogosi: PCR, procalcitonina ferritina, IL6
 - h. Funzione cardiaca Ecocardiogramma: FE $> 40\%$, valutazione di versamento pericardico; ECG

- i. Neuroimaging: richiesta solo nei casi con storia di malattia del SNC o in presenza di sintomi neurologici
- j. Puntura lombare: richiesta solo nei casi con storia di malattia del SNC o in presenza di sintomi neurologici
- k. Test di gravidanza: deve essere eseguito in tutte le donne in età fertile; deve essere ripetuto e confermato negativo 8 giorni prima dell'infusione CAR T
- **DECISIONE COLLEGIALE DELL'IDONEITÀ**: l'esito dei test sarà discusso collegialmente con il TEAM CAR T, formato da: ematologo referente, team trapianti, neurologo, intensivista, cardiologo, incaricato dell'organizzazione di SOD e CPSI della Clinica Ematologica. Se necessario, in base a quanto emerso dagli esami eseguiti, il paziente può anche essere valutato da specialisti di altre branche. La valutazione collegiale si svolgerà durante una specifica riunione organizzata ad hoc, durante la quale verrà definita la strategia terapeutica da seguire e l'eventuale bridging therapy, per mantenere il controllo della malattia durante il periodo tra la raccolta dei linfociti e la somministrazione finale delle cellule CAR T. La bridging therapy può essere omessa in presenza di una malattia stabile e se si prevede che il tempo di risposta per i linfociti T CAR sia breve. Se il tempo stimato è maggiore si dovrà definire un piano di follow up per monitorare la malattia e la necessità di ulteriore chemioterapia.

La scelta della terapia dovrà tenere conto di: probabilità di complicanze maggiori (infezioni, sanguinamento o disfunzione d'organo che potrebbero interferire con la terapia linfodepletiva pianificata e la somministrazione di CART), emivita lunga di alcuni farmaci immunomodulanti che possono interferire con la vitalità e la funzionalità dei linfociti T CAR da somministrare, la risposta precedente alla chemioterapia e alla chemioimmunoterapia, il carico tumorale complessivo e le localizzazioni

Qualunque sia il trattamento scelto, la bridging therapy deve essere somministrata solo dopo la raccolta dei linfociti.

Al termine della riunione, saranno definiti l'idoneità e il programma terapeutico.

- **ORGANIZZAZIONE DELLA RACCOLTA**: una volta definita l'idoneità alla procedura, si concorda con il centro di raccolta la data definitiva della raccolta linfocitoaferetica e il medico referente di patologia o il medico del team trapianti attiverà la richiesta del

prodotto e la richiesta AIFA, confermando alla Farmacia l'attivazione della procedura. La programmazione della raccolta dovrà tener conto di un wash out adeguato (in base alla tipologia del trattamento) rispetto al precedente ciclo chemioterapico e dell'avvenuto recupero midollare post chemioterapia, in particolare:

- Allograft: il paziente deve aver sospeso immunosoppressione da almeno un mese ed in assenza di GVHD
- Infusione di linfociti (DLI): almeno 4 settimane, raccomandato 6-8 settimane per escludere insorgenza di GVHD
- Chemioterapia ad alte dosi: 3-4 settimane a seconda dell'intensità della chemioterapia; e richiesto il recupero dalla citopenia
- Terapia diretta al SNC: 1 settimana
- Farmaci citotossici/antiproliferativi a breve durata d'azione: 3 giorni; e comunque richiesto il recupero dalla citopenia
- Steroidi sistemici: almeno 3 giorni; raccomandato 7 giorni
- **RACCOLTA AFERETICA E INGEGNERIZZAZIONE GENETICA:** il paziente viene convocato dal medico del team trapianti e dall'infermiere di counseling, per colloquio definitivo, descrizione della procedura e acquisizione del consenso specifico per linfocitoferesi.

I linfociti T vengono prelevati dal sangue presso il Centro trasfusionale dell'ospedale, mediante un processo che consente di isolarli dal sangue periferico (linfocitoferesi), rimettendo in circolo i restanti elementi ematici. La procedura avviene sfruttando accessi venosi periferici tuttavia, in caso di insufficienza patrimonio venoso, potrebbe essere necessario il posizionamento di un accesso venoso centrale, tipo Arrow oppure un PICC. Una volta avvenuta la raccolta, a seconda del tipo di CAR T proposta, i linfociti T raccolti vengono inviati a fresco o preventivamente congelati presso il Laboratorio di Criopreservazione e Manipolazione cellulare, prima della spedizione, e poi inviati alla struttura che si occuperà dell'ingegnerizzazione genetica.

I linfociti T vengono geneticamente modificati, in strutture altamente qualificate per la produzione di terapie avanzate, secondo un rigido protocollo di controllo di qualità. Le principali strutture deputate alla modifica genetica dei linfociti T si trovano in America

ma per abbattere i tempi necessari alla procedura ne sono stati istituiti di nuovi anche sul territorio Europeo, in Francia e Olanda.³

Utilizzando un virus inattivato (vettore virale), viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR). Grazie a questo recettore, i linfociti T modificati (CAR-T cells) sono in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e legarsi ad esse. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio e, dopo circa 3-4 settimane, inviate al Laboratorio di Criopreservazione e Manipolazione cellulare in cui le cellule saranno conservate a -180° per il tempo necessario.

Una volta che il prodotto è pronto il team CAR-T attiva la procedura per la ricezione dello stesso.

- **ORGANIZZAZIONE DEL RICOVERO:** una volta ricevuto il prodotto, il medico del team trapianti provvede a programmare il ricovero, il posizionamento del CVC/PICC se non già posizionato e predisporre il ciclo di condizionamento linfodepletivo.

Si verificano le condizioni del paziente e l'idoneità dell'ingresso. Si verifica la disponibilità dei farmaci e del Tocilizubam (almeno 4 dosi).

3.2 Processo di infusione delle CAR-T

Il paziente viene ricoverato e al momento dell'ingresso l'infermiere professionista prende in carico la persona assistita, ne individua i suoi bisogni assistenziali e viene sottoposto ad una valutazione infermieristica basale, comprensiva di prova di scrittura, che sarà poi indice fondamentale per la valutazione della neurotossicità.

Se eseguiti da oltre 2 settimane, l'infermiere esegue gli esami ematici di controllo, in particolare valutazione degli indici di flogosi (PCR, procalcitonina, ferritina), valutazione basale di IL 6 ed effettua ECG.

³ https://www.youtube.com/watch?v=n_RASDB9n-Y&t=1s&fbclid=IwAR2lyW5in8wtm64Wv1uNlc8uyHQtxBRubSABwzKLJNHuCdKW9p-BdFv5xOk

Prima dell'infusione il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione, cioè il *condizionamento linfodepletivo*, per permettere ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi nell'organismo.

I linfociti T ingegnerizzati vengono messi in una sacca ed andranno a costituire il prodotto finale che deve essere reinfuso. Il prodotto finale viene conservato in un congelatore in fase vapore validato a mantenere una temperatura ≤ -150 °C per l'intera durata del trasporto.

Prima della reinfusione la sacca deve essere scongelata, verificando scrupolosamente:

- l'integrità della sacca che non presenti danni (ad es. incrinature, strappi, aperture danneggiate)

- l'identità del paziente che deve essere abbinata ai relativi dati identificativi riportati sulla sacca di prodotto finale. Non scongelare né infondere il prodotto se le informazioni sull'etichetta specifica del paziente non corrispondono al paziente in questione.

Confermata l'identità del paziente e l'integrità della sacca si rileva la temperatura di essa e si inizia lo scongelamento segnando l'ora di inizio e di fine scongelamento, al termine del quale si rileva nuovamente la temperatura. La sacca del prodotto deve essere inserita in una seconda sacca sigillabile.

Una volta scongelato il prodotto è stabile a temperatura ambiente per un massimo di 3 ore, tuttavia l'infusione deve iniziare, se possibile, entro 30 minuti dal completo scongelamento. A questo punto si posiziona il deflussore per la reinfusione, che sarà raccordato nella via distale del 3 vie; si connette il Needleless Connector allo spike; si introduce lo spike alla seconda via disponibile.

Un'ora prima di iniziare l'infusione si esegue la premedicazione che avviene mediante l'utilizzo di paracetamolo 1 g e Difenidramina 25 mg.

PREPARAZIONE DEL MATERALE PER IL LAVAGGIO: Sol fisiologica 0,9% NaCl da 50 ml, Spike, Needleless connector, siringa da 60 ml luer-lock



Procedere all'infusione

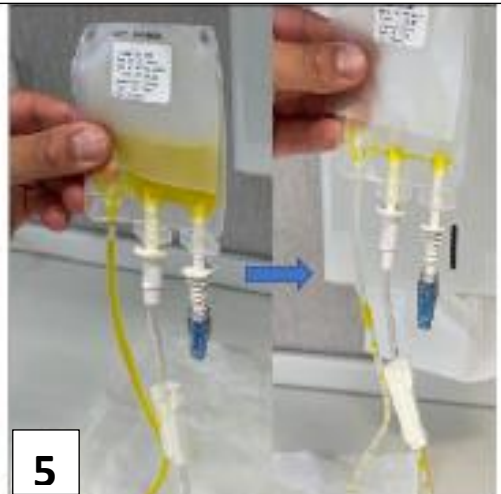


Immagine 2: connessione della sacca.

La reinfusione avviene sempre mediante un catetere venoso centrale precedentemente posizionato e l'infusione del prodotto avviene con un deflussore senza filtro per leucodeplezione, per gravità o attraverso pompa peristaltica e non deve impiegare più di 30 minuti.

Il medico registra sul apposito modulo l'ora di inizio e di fine trasfusione.

Ad infusione avvenuta, tramite il Needleless connector, l'infermiere inietta 30/50cc di soluzione fisiologica 0.9% e provvede a "massaggiare" la sacca al fine di raccogliere eventuali cellule adese alle pareti e si procede all'infusione. Questo passaggio ha lo scopo di infondere completamente tutta la sacca.

L'infermiere provvederà a rivalutare i parametri vitali dopo 30 minuti dal completamento dell'infusione.

Preparare il lavaggio secondo indicazione medica (50ml)



6

Al termine dell'inserimento della sol. Fis. disconnettere la siringa e procedere con l'infusione del lavaggio



8



7

Connettere la siringa al needleless connector e "massaggiare la sacca" durante l'inserimento della sol. fis

Immagine 3: lavaggio della sacca

3.3 Follow up a breve termine: 0-28 giorni dalla reinfusione

a. Monitoraggio

Il paziente viene sottoposto a monitoraggio clinico-laboratoristico al fine di identificare le possibili tossicità post infusione di CAR T, come indicato in TABELLA 1.

MONITORAGGIO	DETTAGLIO	RESPONSABILE E TIMING
ESAME OBIETTIVO	<ul style="list-style-type: none"> - edemi declivi - astenia - diarrea, nausea - mialgie - ICE score: cefalea, livello di veglia, orientamento spazio-temporale, collaborazione e coscienza, eloquio comprensione, memoria, allucinazioni, convulsioni, coordinazione motoria, test di scrittura (ripetere la stessa frase dell'ingresso) 	Medico trapiantologo e il Collaboratore Professionale Sanitario Infermiere (CPSI). Si esegue ogni giorno dall'ingresso Alla reinfusione; ogni 8 ore dall'infusione
PARAMETRI VITALI (mediante monitor)	<ul style="list-style-type: none"> -Temperatura corporea - Pressione arteriosa - Frequenza cardiaca - Saturazione 	Medico e CPSI Si esegue ogni giorno dall'ingresso Alla reinfusione; ogni 8 ore dall'infusione
MONITORAGGIO ACCESSORIO	<ul style="list-style-type: none"> -Peso -Diuresi e bilancio idrico 	Medico e CPSI

		Si esegue ogni giorno dall'ingresso Alla reinfusione; ogni 8 ore dall'infusione
ESAMI EMATOCHIMICI	<p>emocromo, VES, PCR, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, azotemia, sodio, potassio e calcio, ferritina</p> <p>IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF</p> <p>Coagulazione, esame urine, protidogramma, CMV-DNA, EBV-DNA, procalcitonina, troponina hs, BNP</p>	<p>Medico e CPSI Quotidiano, poi secondo clinica.</p> <p>Si eseguono al giorno 0, a 48 e 96 ore dalla reinfusione; poi secondo indicazione clinica</p> <p>2 volte a settimana, poi secondo clinica</p>
ESAMI RADIOLOGICI	Secondo indicazione clinica	Medico, CPSI, tecnico radiologo

Tabella 1: monitoraggio 0-14 giorni

La prima parte del monitoraggio si svolge in reparto in regime di ricovero e il medico responsabile è il Medico del CART Team, disponibile h 24. Durante la fase precoce, la Clinica di Rianimazione, precedentemente allertata, manterrà a disposizione un posto letto dedicato per tutta la durata del ricovero.

Durante le degenza il paziente viene valutato quotidianamente e congiuntamente dal Medico CAR T Team, Intensivista e Neurologo, alla luce della prima valutazione del mattino e degli esami ematochimici definiti (come indicato in tabella 1). A reinfusione avvenuta, si prosegue con valutazioni multiparametriche almeno ogni 8 ore.

In caso di variazioni comunicate dall'infermiere, e/o di Mews ((MODIFIED EARLY WARNING SCORE) ≥ 3 , il Medico del CAR T Team contatterà eventualmente gli specialisti e l'intensivista per una rivalutazione congiunta.

In caso di quadro clinico instabile o dubbio, si valuterà la possibilità di trasferire il paziente nella stanza dedicata in ICU, Intensive Care Unit. In caso di necessità di ricovero del paziente in ICU, il medico ematologo sarà sempre presente per supportare il medico rianimatore di guardia nel definire il giusto timing delle terapie previste dal protocollo.

Se il ricovero procede senza complicanze, dopo 2 settimane dell'infusione il paziente può essere dimesso ma dovrà domiciliare nei pressi della struttura ospedaliera per le successive 4-6 settimane seguenti la dimissione, sia per essere sottoposto a regolari controlli sia per poter raggiungere tempestivamente l'ospedale laddove sopraggiungesse una complicanza.

Dal giorno 14 il follow up del paziente si svolge presso l'ambulatorio trapiantologico, previa informazione del paziente e del suo caregiver e verranno eseguiti i medesimi esami riportati in tabella 1 ma con timing differente:

- esame obiettivo, 3 volte a settimana o in base alla clinica
- esami ematochimici, 1-3 volte a settimana o in base alla clinica
- rilevazione quotidiana dei parametri vitali

b. Complicanze

Le complicanze attese sono:

- **CRS**, sindrome da rilascio citochinico. La CRS tipicamente si manifesta con l'insorgenza di sintomi costituzionali, come febbre, mialgie, astenia, anoressia,

ipotensione, ma può portare ad un interessamento sistemico con coinvolgimento cardiovascolare, respiratorio, epatico, renale e neurologico. In rari casi, la CRS può evolvere nella sindrome da attivazione macrofagica (MAS).⁴

Il tempo mediano di insorgenza di CRS è compreso tra 1 e 14 giorni dopo l'infusione di cellule CAR T e può durare da 1 a 10 giorni. La sua gravità è variabile e viene valutata attraverso l'utilizzo di scale. I fattori di rischio per la CRS includono: la massa tumorale, la presenza di infezione attiva al momento dell'infusione, la dose infusa di CAR T, la scelta del regime linfodepletivo.

La sindrome da silascio citochinico si divide in 4 gradi in base ai quali si differenziano modalità di monitoraggio e trattamento, come indicato in TABELLA 2.

GRAVITA'	TOCILIZUMAB	CORTICOSTEROIDI
<p>Grado 1</p> <p>I sintomi richiedono solo un trattamento sintomatico (es. febbre, nausea, affaticamento, cefalea, mialgia, malessere)</p>	NON applicabile	NON applicabile
<p>Grado 2</p> <p>I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato. Quantità di ossigeno richiesta inferiore al 40% di FiO₂, oppure ipotensione responsiva ai fluidi o a un vasopressore a basso dosaggio, oppure tossicità d'organo di Grado 2.</p>	<p>Somministrare tocilizumab alla dose di 8 mg/kg per via endovenosa nel corso di un'ora (non superare 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se il paziente non risponde alla terapia con liquidi per via endovenosa o all'aumento dell'apporto supplementare di ossigeno. Somministrare fino a un massimo</p>	<p>Trattare secondo quanto indicato per la CRS di Grado 3 se non si riscontra alcun miglioramento entro 24 ore dall'inizio della somministrazione di tocilizumab</p>

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf

	<p>di 3 dosi in un periodo di 24 ore.</p> <p>Non superare il totale massimo di 4 dosi se non si verificano miglioramenti clinici dei segni e sintomi di CRS oppure, in assenza di risposta alla seconda dose o alle dosi successive di tocilizumab, considerare misure alternative per il trattamento della sindrome della CRS</p>	
<p>Grado 3</p> <p>I sintomi richiedono e rispondono a un intervento aggressivo. Quantità di ossigenorichiesta pari o superiore al 40% di FiO₂, oppure ipotensione che richiede un vasopressore ad alto dosaggio o più vasopressori, oppure tossicità d'organo di Grado 3, oppure transaminita di Grado 4.</p>	<p>Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.</p>	<p>Somministrare metilpredni solone alla dose di 1 mg/kg ev 2 volte al giorno, oppure una dose equivalente di desametasone (es. 10 mgev ogni 6 ore). Continuare con la somministrazione di corticosteroidi fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi. In assenza di miglioramento, seguire le indicazioni per la CRS di grado 4.</p>
<p>Grado 4</p> <p>Sintomi potenzialmente letali. Esigenza di supporto ventilatorio o emodialisi veno-venosa continua, oppure tossicità d'organo di Grado 4</p>	<p>Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.</p>	<p>Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone ev al giorno per 3 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra. Prendere in considerazione l'uso alternativo di altri immunosoppressori se le</p>

(transaminite esclusa).		condizioni del paziente non migliorano oppure peggiorano.
-------------------------	--	---

Tabella 2: i gradi di CRS

Indicazioni per l'utilizzo del TOCILIZUMAB

L'utilizzo del Tocilizubam per il trattamento della CRS non modifica l'efficacia della terapia CAR-T, il trattamento con corticosteroidi, invece, per la loro capacità di deprimere l'attività dei linfociti T e di indurne l'apoptosi, è limitato ai casi di CRS non rispondenti al Tocilizubam.

Nome commerciale di Tocilizubam: RoActemra

Dose: 8 mg/kg e.v. (dose massima: 800mg)

Fiale: 20 mg/ml da 20 ml o 20 mg/ml da 10 ml

Infusione: e.v. in 1 ora

Preparazione: da una sacca di Cloruro di Sodio 9mg/0l (0.9%) di 100 ml togliere il quantitativo di sodio cloruro corrispondente al volume di RoActemra concentrato necessario per la dose del paziente (per es. paziente di 70 kg → quantità di farmaco pari a 560 mg → volume di RoActemra concentrato da infondere 28 ml, volume di sodio cloruro da togliere dalla sacca 28 ml).

La quantità necessaria di farmaco concentrato deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml.

Per miscelare la soluzione capovolgere la sacca per infusione delicatamente per evitare la formazione di schiuma. Il volume finale deve essere 100 ml.⁵

- **ICANS**, neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie. Si manifesta tipicamente come encefalopatia su base tossica, con comparsa di difficoltà di attenzione, disturbi dell'eloquio e della scrittura, disorientamento, confusione, agitazione, afasia, sonnolenza e tremori.

⁵ <https://www.pharmastar.it/news//oncoemato/tocilizumab-efficace-per-ridurre-impatto-della-sindrome-da-rilascio-delle-citochine-associata-a-car-t-cell-31619>

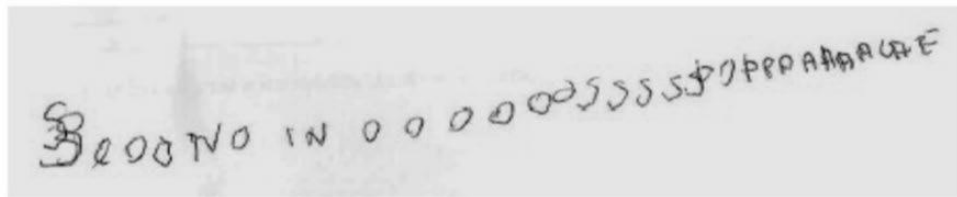
Come anticipato, uno dei segni più evidenti di neurotossicità CAR-T cell, è un disturbo nella scrittura, valutabile attraverso test grafologici somministrati al paziente al momento dell'ingresso dall'infermiere professionista e ripetuto sistematicamente durante il periodo di ricovero. In figura 4 è possibile osservare un test grafologico effettuato da un paziente X in 3 diversi momenti:

A: all'esordio di ICANS

B: dopo inizio terapia per risoluzione di ICANS

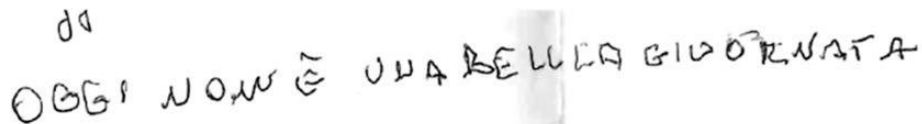
C: dopo completa risoluzione di neurotossicità

A



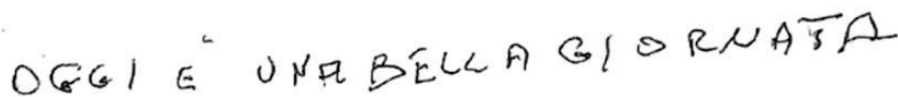
“SOOONO IN OOOOOOSSSSPPPPAAAALAE”
SONO IN OSPEDALE
“I am at the hospital”

B



“OGGI NONN E' UNA BELLA GIOORNATA”
OGGI NON E' UNA BELLA GIORNATA
“Today it's not a beautiful day”

C



“OGGI E' UNA BELLA GIORNATA”
OGGI E' UNA BELLA GIORNATA
“Today it's a beautiful day”

Immagine 4: test grafologico per la valutazione della neurotossicità.

Il tempo mediano di insorgenza dei primi sintomi neurologici descritti è di circa di 6 giorni (intervallo, 1-34 giorni) dopo l'infusione di linfociti CAR T; la durata dei sintomi è generalmente compresa tra 2 e 9 giorni anche se possono verificarsi complicanze tardive. Può svilupparsi contemporaneamente o dopo la risoluzione della CRS. I fattori associati alla malattia includono: la leucemia acuta linfoblastica, il carico tumorale, storia di coinvolgimento meningeo e precedenti terapie dirette al sistema nervoso centrale. L'intensità di ICANS è stata correlata con la profondità della linfopenia e l'espansione omeostatica delle cellule T CAR. Inoltre, la gravità dell'ICANS è anche associata alla gravità e all'insorgenza precoce della CRS, misurata dall'entità della febbre entro 36 h dall'infusione, dall'instabilità emodinamica, dalla tachipnea e dall'ipoalbuminemia che riflettono la perdita dell'integrità vascolare.

PUNTEGGIO DI ENCEFALOPATIA (ICE) ASSOCIATO ALLE CELLULE IMMUNO EFFETTRICI PER LA VALUTAZIONE	
TEST	POINT
Orientamento: all'anno, al mese, alla città, all'ospedale..	4
Denominazione: capacità di nominare tre oggetti (es. tavolo, sedia, cuscino..)	3
Seguire i comandi: capacità di eseguire semplici comandi (es. "sorridi")	1
Scrittura: capacità di scrivere una frase standard	1
Attenzione: capacità di contare all'indietro da 100 a 10	1

VALUTAZIONE DI CORNELL DEL DELIRIO PEDIATRICO PER VALUTARE L'ENCEFALOPATIA NEI BAMBINI < 12 ANNI					
	Sempre	Spesso	Alcune volte	Raramente	Mai
Contatto visivo con il caregiver	0	1	2	3	4
Azioni mirate	0	1	2	3	4
Consapevole dell'ambiente	0	1	2	3	4
Inquieto	4	3	2	1	0
Inconsolabile	4	3	2	1	0
Poco attivo	4	3	2	1	0
Risposta lenta alle interazioni	4	3	2	1	0
Comunicare bisogni e desideri	4	3	2	1	0

Tabella 3: score della tossicità neurologica

- **Citopenia**, diminuzione del numero di cellule del sangue ⁶

⁶ <https://www.treccani.it/vocabolario/ricerca/CITOPENIA/>

- **Sindrome da lisi tumorale:** è una complicanza metabolica potenzialmente fatale che avviene quando le cellule tumorali vanno incontro a morte, spontaneamente o come effetto della terapia citoreducitiva. È caratterizzata da iperuricemia e squilibri idroelettrolitici (ipocaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia). Una non tempestiva correzione di tali squilibri può portare rapidamente a danno renale, crisi epilettiche e aritmie cardiache.⁷

- **Infezioni:** si esegue la terapia antinfettivologica e può essere necessario il trasferimento del paziente in intensive care unit.

3.4 Follow up a medio termine: >+28-100 giorni

Le potenziali tossicità durante questo periodo includono:

- la sindrome da lisi tumorale ritardata

- la sindrome da linfocitosi/attivazione macrofagocitaria e CRS ritardata

- aplasia delle cellule B: tossicità on-target e off-tumor quasi universale e provoca ipogammaglobulinemia. Si verifica in tutti i pazienti che rispondono e può persistere per diversi anni. Essa correla con la persistenza funzionale delle cellule CTL019 e può servire come marker per il monitoraggio dell'attività delle cellule CAR T CD19-specifiche. La linfopenia persistente delle cellule B si associa a infezioni sino-polmonari, in particolare con batteri incapsulati; se necessario si può prendere in considerazione la vaccinazione.

- Ipogammaglobulinemia: la sostituzione delle immunoglobuline per via endovenosa è raccomandata nei pazienti con ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti con batteri incapsulati. I pazienti possono passare alle immunoglobuline sottocutanee somministrate a domicilio dopo 6 mesi.

- Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD): le cellule CAR T derivate da donatori possono in rari casi innescare GvHD, se somministrate a pazienti sottoposti a HCT

⁷<https://www.ospedaleri.it/files/simonecarullo/PDTA/pdta%20gestione%20tossicita'%20%20terapia%20con%20CAR-T.pdf>

allogeneico. Il rischio di indurre GvHD con l'uso di cellule CAR T derivate da donatori è basso, tuttavia, è necessario il monitoraggio. Se sospettata, la GvHD deve essere diagnosticata e gestita bilanciando il potenziale beneficio dell'introduzione dell'immunosoppressione sistemica contro il suo effetto sulla funzione delle cellule T CAR antitumorali.

- Infezioni: oltre i 30 giorni, predominano le infezioni virali, soprattutto virus respiratori e riattivazione di infezione da citomegalovirus. Le infezioni tardive possono riflettere una carenza prolungata di immunoglobuline e linfopenia. Le co-infezioni gravi da CRS includono infezioni da virus respiratori (alcune nosocomiali), citomegalovirus, HHV-6 o EBV, Colite da Clostridium difficile, colangite ed encefalite virale.

- Neutropenia, trombocitopenia e anemia sono comuni ma generalmente si risolvono lentamente nell'arco di diversi mesi. Il supporto del fattore di crescita può essere indicato nelle fasi iniziali.

I test da eseguire durante questo periodo e la frequenza consigliata sono riassunti nella tabella 4.

MONITORAGGIO	DETTAGLIO	RESPONSABILE E TIMING
ESAME OBIETTIVO	<ul style="list-style-type: none"> - edemi declivi - astenia - diarrea, nausea - mialgie - ICE score: cefalea, livello di veglia, orientamento spazio temporale, collaborazione e coscienza, eloquio, comprensione, memoria, allucinazioni, convulsioni, coordinazione motoria, test di scrittura (ripetere la stessa frase dell'ingresso) 	<p>Care giver e medico trapiantologo</p> <p>Settimanale o secondo clinica</p>

PARAMETRI VITALI	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura corporea - Pressione arteriosa - Frequenza cardiaca - Saturazione O2 - Peso - Diuresi e bilancio idrico 	CPSI, paziente e caregiver Quotidianamente
ESAMI EMATOCHIMICI	<p>emocromo, PCR,, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, sodio, potassio.</p> <p>CMV-DNA, EBV-DNA, ADENOVIRUS-DNA</p>	Medico e CPSI Settimanalmente o su indicazione clinica
ESAMI EMATOCHIMICI SPECIFICI	<p>Protidogramma (gammaglobuline);</p> <p>Immunofenotipo CD3/4/8/16+56/19+</p>	Medico e CPSI Mensile per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi nel primo anno
Monitoraggio delle cellule CAR-T con kit per il Monitoraggio delle cellule CAR-T anti- CD19		

Tabella 4: monitoraggio 28-100 giorni

Durante il follow up a breve e medio termine, qualora il paziente presentasse dei disturbi importanti, dovrà recarsi al Pronto Soccorso dell’Ospedale di riferimento, verrà visitato e se necessario viene ricoverato presso la Clinica di Ematologia o la Clinica di Rianimazione, in base alle condizioni cliniche.

Nel caso di ricovero presso ICU, sarà necessario l'intervento in presenza del medico del CAR T Team per una migliore presa in carico e per eventuale colloquio con i familiari.

Se i sintomi sono rilevati dall'Ematologo del TEAM CART in occasione della visita ambulatoriale, il paziente potrà essere ricoverato con "accesso diretto" nel Reparto della Clinica di Ematologia o, se necessario, presso la Clinica di Rianimazione previa valutazione congiunta.

3.5 A lungo termine: > +100 gg

Il follow up a lungo termine viene suddiviso in 2 fasi: ⁸

1. Fase 1: dal 100^o giorno ad un anno. È responsabile il team trapianti
2. Fase 2: da 1 anno a 15 anni. Ne è responsabile principalmente il medico del centro inviante

Nella seguente tabella sono indicati timing e responsabilità del follow up a lungo termine.

MONITORAGGIO	DETTAGLIO	RESPONSABILE E TIMING
ESAME OBIETTIVO		Care giver e medico - Ogni 3 mesi entro l'anno, o secondo clinica - Annuale o secondo clinica
ESAMI EMATOCHIMICI	emocromo, PCR, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, sodio, potassio; protidogramma (gammaglobuline)	Medico e infermiere - Ogni 3 mesi entro l'anno, o secondo clinica - Annuale o secondo clinica

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764809/>

	TSH, fT3, fT4, Vit D, calcemia, glicemia; in età fertile: LH, progesterone, testosterone	Annuale
	CMV-DNA, EBV-DNA, ADENOVIRUS-DNA	Medico Secondo indicazione clinica
	Immunofenotipo CD3/4/8/16+56/19+	Medico - Ogni 3 mesi entro l'anno, o secondo clinica - Ogni 6 mesi fino a normalizzazione
Monitoraggio delle cellule CAR-T se disponibili i kit per il monitoraggio delle cellule CAR-T anti-CD19	I test per la persistenza delle cellule CAR T non sono standard. Il controllo della deplezione delle cellule B come marker surrogato è un'opzione	Ogni visita
Esami radiologici		Secondo indicazione clinica, per il monitoraggio dell'emopatia
Ecocardiogramma Spirometria		Annuale e secondo indicazione clinica
Valutazione endocrinologica e neurologica		Secondo indicazione clinica
Valutazione psicologica e della qualità della vita		Secondo indicazione clinica

Tabella 5: monitoraggio > 100 giorni

Il follow up del paziente viene definito dal team multidisciplinare e deve considerare:

- stato di malattia: remissione, malattia residua minima, recidiva, gestione della ricaduta, morte
- ulteriori trattamenti somministrati dopo la terapia con cellule T CAR, inclusi il trapianto allogenico e altre terapie cellulari effettrici immunitarie/medicinali per terapie avanzate
- effetti tardivi
- eventuali infezioni
- stato immunologico: marcatori cellulari, immunoglobuline, inclusa la persistenza delle cellule CAR T
- insorgenza di nuovi tumori, comprese le malattie mieloidi secondarie
- nuove malattie autoimmuni e autoimmuni
- valutazione endocrinologica, riproduttiva e ossea
- stato neurologico (incluso il recupero da ICANS)
- stato psicologico e qualità della vita
- stato cardiovascolare, comprese valutazioni ecocardiografiche e fattori di rischio per malattie cardiovascolari, come la “sindrome metabolica”
- stato respiratorio
- stato gastrointestinale ed epatico.

La segnalazione delle reazioni avverse è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: Agenzia Italiana del Farmaco, al sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

3.6 L'approccio e le responsabilità dell'infermiere

Il nuovo approccio terapeutico con CAR T comporta una presa in carico innovativa della persona assistita, sia in termini di competenze tecniche che educativo-relazionali e a questo proposito svolge un ruolo fondamentale la figura del professionista infermiere, responsabile di:

- conoscere le modalità di gestione, preparazione ed infusione della sacca contenente le cellule ingegnerizzate pronte da essere reinfuse
- individuare, attraverso score specifici, criticità, effetti collaterali ed alterazioni dello stato di salute, riferibili sia al periodo di ricovero che al periodo successivo. Ad esempio, ALLEGATO 1: scheda di monitoraggio delle reazioni avverse (ICANS e CRS), e ALLEGATO 2: scheda di monitoraggio della grafia
- prendere in carico i sentimenti di preoccupazione e paura nel periodo post dimissione ed eventualmente indirizzare il paziente ad intraprendere percorsi paralleli con altre figure specialistiche, ad esempio lo psicologo
- essere un supporto e punto di riferimento al momento della dimissione per la gestione delle informazioni essenziali per un corretto monitoraggio del lungo periodo, nello specifico l'infermiere dovrà trasmettere al paziente le seguenti informazioni:
 - ✓ È necessario rimanere nelle immediate vicinanze dell'ospedale per almeno 4 settimane dopo l'infusione. In massimo 1 ora di viaggio il paziente deve poter raggiungere la struttura ospedaliera e se il paziente vive più lontano, sarà necessaria una sistemazione alternativa, come hotel, casa AIL (associazione italiana leucemie), appartamento. Per le 8 settimane successive l'infusione è controindicato guidare e sarà consentito solo dopo la risoluzione di eventuali sintomi neurologici
 - ✓ È necessario avere a disposizione un familiare o caregiver presente, affidabile, coerente e ben formato almeno durante i primi 3 mesi successivi all'infusione

- ✓ Le informazioni specifiche relative ai sintomi CRS e alle gravi reazioni avverse neurologiche, nonché il percorso da seguire in caso di riammissione in ospedale che sarà riportato anche nella lettera di dimissione
- ✓ È necessario contattare immediatamente il medico se si manifesta uno o più dei seguenti sintomi: confusione, difficoltà a parlare, difficoltà a comprendere i discorsi, tremori a braccia o altre parti del corpo, agitazione, maggiore sonnolenza, capogiro, febbre, stanchezza, respiro affannoso, riduzione della diuresi, nausea, vomito, diarrea, battito del cuore irregolare. Il paziente non deve trattare alcun sintomo con farmaci da banco o integratori alimentari/erboristici senza l'approvazione del medico
- ✓ È necessario tenere sempre con sé la “Scheda di consulenza per il paziente” che dovrà essere mostrata a qualsiasi operatore sanitario che incontra, soprattutto se sono ricoverati in un altro ospedale
- ✓ È necessario prestare particolare attenzione all'igiene personale poiché ha un'importanza fondamentale nel prevenire le infezioni. E' importante fare la doccia tutti i giorni e cambiare quotidianamente la biancheria intima e il pigiama durante il ricovero. E' necessario fare sciacqui del cavo orale con bicarbonato almeno tre volte al giorno ed usare spazzolini morbidi per lavare i denti. Un'attenzione speciale va prestata al lavaggio delle mani da effettuare dopo l'utilizzo del bagno, prima di ingerire e toccare le pastiglie da ingerire.
- ✓ È necessario prestare attenzione al lavaggio dei vestiti e della biancheria
- ✓ È necessario fare una dieta a bassa carica batterica perché il sistema immunitario dopo l'infusione della CAR-T è meno attivo, con un rischio d'infezione più alto. I microrganismi sono presenti dappertutto e quindi anche nel cibo, ragione per cui, per i primi 3 mesi successivi alla terapia CAR-T, è importante seguire alcune regole igieniche e alimentari che hanno l'obiettivo di ridurre il rischio di infezioni. Sono proibiti: frutta e verdura cruda non adeguatamente lavata, bevande alcoliche e acqua del rubinetto, latte e derivati del latte non industrializzati o scaldati, prodotti di strutture che servono cibo pronto, affettati non confezionati e carne cruda.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1 Il valore delle CAR-T

Il costo della terapia per paziente si determina sulla base di alcune motivazioni: la prima è che l'investimento sostenuto e il processo produttivo delle cellule CAR-T è estremamente complesso, infatti, la produzione di CAR-T è un procedimento complicato perché sono terapie personalizzate “vive”, nate dalle cellule stesse del paziente; la seconda motivazione alla base della definizione del prezzo è dovuta alla popolazione di riferimento cui sono state destinate finora queste terapie, cioè un target molto limitato, con un basso numero di pazienti. Ogni fase del processo di produzione delle CAR-T richiede strumentazione e tecnologie di ultima generazione che rispondano ai più alti requisiti in termini di sicurezza, affidabilità e precisione. Tra i parametri a margine di tolleranza zero c'è, ad esempio, quello della sterilità: se una qualsiasi delle fasi produttive citate dovesse subire un processo di contaminazione l'intero prodotto finale potrebbe essere irrimediabilmente compromesso con gravissimi rischi per la già precaria salute del paziente. Un altro passaggio cruciale è quello della preparazione del vettore virale che sarà usato per veicolare le informazioni per “aggiornare” i linfociti T ad una nuova e più efficace versione di sé.

È evidente che una tale complessità di produzione esige uno sforzo economico considerevole che ha, di conseguenza, un impatto sul costo finale della terapia. Axicabtagene ciloleucel e tisagenlecleucel hanno prezzi che ammontano, rispettivamente, a 373.000 e 475.000 dollari sul mercato americano e a oltre 300 mila euro in Italia, cosa che li rende alquanto onerosi per diversi Sistemi Sanitari. E peraltro non si tratta nemmeno del costo più alto in assoluto per una terapia avanzata: onasemnogene abeparvovec, la rivoluzionaria terapia genica per l'atrofia muscolare spinale (SMA) sviluppata da Avexis, nel 2019 è stata proposta sul mercato statunitense ad un prezzo superiore ai 2 milioni di dollari.

4.2. Valutazione di costo-efficacia

Il tema più rilevante, nella prospettiva di chi valuta e di chi paga per i farmaci è se il prezzo è giustificato da un adeguato beneficio per il paziente. Bisogna quindi considerare se le CAR-T e, in generale le terapie avanzate, siano in grado di generare un valore per il paziente (e per la società) superiore rispetto allo sforzo economico che il Servizio Sanitario applica per garantire il trattamento.

Esistono diversi contributi in letteratura che hanno affrontato l'applicazione dei metodi di valutazione di impatto delle tecnologie sanitarie alle terapie avanzate e, in particolare, alle terapie geniche. Questi contributi sottolineano, data la natura degli studi clinici l'incertezza sull'effetto delle terapie CAR-T, e la necessità di corroborare le evidenze degli studi registrativi con dati post marketing che possano confermare i dati sperimentali. La durata degli effetti nel tempo non è un problema specifico delle terapie CAR-T, ma essendo terapie ad alto costo per paziente gestito, l'incertezza degli effetti rappresenta un elemento di rilevanza ancora maggiore. Essendo poi terapie "one-shot" e non croniche, la distribuzione dei costi e dei benefici nel tempo è molto peculiare, con costi importanti sostenuti nel breve e benefici duraturi in futuro, se il paziente risponde alle terapie.

Bisogna, inoltre, valutare la coerenza tra beneficio e costo rispetto ad eventuali alternative presenti sul mercato. Le analisi di costo-efficacia rispondono a questo obiettivo, misurando l'incremento di costo per unità di beneficio incrementale ottenuta da una nuova terapia rispetto allo "standard of care" o, se non c'è un comparatore attivo, rispetto all'assenza di trattamento.

La letteratura ha ampiamente discusso sull'opportunità di definire delle linee guida specifiche sulle valutazioni economiche applicate alle terapie avanzate, e il suggerimento è quello di condurre tali studi sulla base delle raccomandazioni esistenti per altri farmaci, con un'attenzione però agli effetti del più forte disallineamento temporale tra costi e benefici e la necessità quindi di valorizzare bene i benefici futuri.

È interessante osservare che proprio su tisa-cel e axi-cel siano state pubblicate due analisi di costo-efficacia, contenute all'interno del dossier tecnico pubblicato da AIFA. L'analisi, elaborata da AIFA a partire dal dossier trasmesso dalle due imprese titolari

dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio, mostra un incremento dai 3,35 a 8,42 anni di vita in condizioni di perfetta salute, che, pur in presenza di un notevole costo incrementale a carico del Servizio Sanitario Nazionale per paziente trattato (si passa da 183 a 274 mila Euro), valutato al netto degli effetti degli accordi negoziali, produce un incremento di costo per unità di beneficio tra 32 mila e 55 mila euro, in linea con i valori soglia riconosciuti in altri Paesi (ad esempio, Inghilterra) per pazienti con una bassa aspettativa di vita. Si tratta di dati positivi che però, devono essere soggetti ad una rivalutazione nel tempo. Importanza cruciale, a tal proposito, avrà la progressiva disponibilità di dati “real world”, cioè i dati raccolti nelle circostanze di vita reale, al di fuori del contesto degli studi clinici.

4.3 Modelli di pagamento

Nonostante l’elevato costo unitario per paziente delle terapie CAR-T, l’incertezza sugli effetti ed il disallineamento temporale tra i costi sostenuti per le terapie (con i relativi costi di somministrazione e di gestione degli effetti collaterali) e benefici, le terapie CAR-T sono di fatto rimborsate in tutti i principali Paesi Europei. Il rimborso è stato però ottenuto grazie alla stipulazione di accordi negoziali, i cosiddetti Managed Entry Agreements, tesi da una parte a ridurre o modulare diversamente l’impatto sui costi e dall’altra a gestire l’incertezza.

Per entrambe le terapie è stato messo in atto, in Italia, un meccanismo di pagamento particolare, detto “payment at results”, che pone al centro della procedura di definizione del prezzo la cura del paziente e il risultato ottenuto dalla terapia. Nel caso di tisagenlecleucel il pagamento della terapia viene diviso in tre tranches, la prima pagata al momento dell’infusione, la seconda a sei mesi e la terza a 12 mesi, gli ultimi due pagamenti sono quindi determinati dai risultati ottenuti. Per axicabtagene ciloleucel il pagamento viene effettuato a 180, 270 e 365 giorni dall’infusione; dipende quindi totalmente dall’outcome dei pazienti. Si è preferito adottare questo modello, che garantisce rispetto ad altri più consolidati un maggiore frazionamento nel tempo dei costi e più momenti di rivalutazione.

In Spagna è stato applicato un modello “outcome-based” con una struttura molto simile a quella italiana. In Inghilterra le due terapie CAR-T sono state inserite nel “Cancer Drugs

Fund” (il fondo per i farmaci oncologici), con un rimborso temporaneo di due anni e la raccolta di evidenze post marketing per una decisione definitiva sull’accesso. In Germania, oltre agli sconti, negoziati per gran parte dei farmaci ad un anno dall’ingresso sul mercato a prezzo liberamente determinato dalle imprese, alcune assicurazioni sociali hanno praticato “outcome-based agreement” che prevedono un pagamento parziale “upfront” e un saldo a risposta del paziente.

4.4 Sostenibilità finanziaria

La coerenza tra valore e costo rappresenta certamente il primo elemento essenziale per valutare le condizioni di accesso di un farmaco. Tuttavia, non si può prescindere dalla sostenibilità, ovvero della coerenza tra spesa- che dipende non solo dal costo per paziente, ma anche dalla numerosità dei pazienti - e risorse stanziate.

La sostenibilità è di per sé un concetto relativo, in quanto dipende dalle risorse messe in campo; su questo l’Italia ha deciso da tempo di definire ex ante le risorse per la farmaceutica in percentuale rispetto ai fondi per la sanità pubblica (i cosiddetti tetti di spesa) e di prevedere fondi ad hoc per i farmaci innovativi (incluse le due CAR-T), che nei primi tre anni di applicazione sono stati rispettati.

In prospettiva è, comunque, importante porre attenzione agli effetti che le nuove indicazioni delle CAR-T esistenti e future avranno sulla spesa. Le aziende dovranno rivedere le strategie di prezzo, perché non sarà sostenibile una terapia molto costosa con un allargamento importante della popolazione target.⁹

4.5 Conclusione: efficacia e sicurezza del trattamento

Rispetto alle terapie “convenzionali”, le CAR-T permettono di ottenere remissioni complete anche in fasi di malattia molto avanzate. Inoltre, a un anno dall’infusione di

⁹ <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/test-download/category/7-altro?download=28:ebook-le-terapie-car-t-dal-laboratorio-al-paziente>

CAR-T, la maggior parte dei pazienti che ha ottenuto una remissione è ancora viva e libera da malattia.¹⁰

Negli studi clinici, valutati ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio della terapia CAR-T per la leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B refrattaria in recidiva post- trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, sono stati osservati i seguenti dati di efficacia:

- l'81% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa della leucemia
- l'80% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa di malattia era ancora libero da malattia 6 mesi dopo l'infusione della terapia CAR-T
- il 76% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a distanza di un anno dal trattamento.

Per il trattamento del linfoma B diffuso a grandi cellule B e del linfoma primitivo del mediastino a cellule B, dopo fallimento di due o più linee di terapia sistemica, negli studi clinici delle terapie CAR-T autorizzate si è invece osservato che:

- il 40-47% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa del linfoma;
- il 65% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa era ancora libero da malattia a distanza di 12 mesi dall'infusione;
- il 50-60% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a un anno dal trattamento.¹¹

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473867/>

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf

Per concludere: le CAR-T sono una terapia avanzata, che ha portato a dati promettenti nei tumori ematologici; andando oltre i tumori ematologici, i tumori solidi rappresentano una nuova sfida per le cellule CAR-T. Problemi chiave nei tumori solidi sono l'eterogeneità intrinseca delle cellule tumorali che non permette sempre l'identificazione di antigeni target ottimali, la densità di espressione di tali antigeni e la difficile penetrazione delle cellule nel tumore, con conseguente limitazione del potenziale terapeutico delle cellule CAR-T. L'uso di costrutti CAR che riconoscono più antigeni contemporaneamente e la somministrazione locale intra-tumorale sono state utilizzate per superare tali ostacoli. Attualmente sono in corso diversi studi in vari tipi di tumore solido, in particolare nel neuroblastoma, glioblastoma, mesotelioma e tumore ovarico.¹²

¹² <https://www.ematologiainprogress.it/cellule-car-t/>

SITOGRAFIA

1. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Terapie_CAR-T.pdf/
2. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/test-download/category/7-altro?download=28:ebook-le-terapie-car-t-dal-laboratorio-al-paziente>
3. https://www.youtube.com/watch?v=n_RASDB9n-Y&t=1s&fbclid=IwAR2IyW5in8wtm64Wv1uNIc8uyHQtxBRubSABwzKLJNHuCdkW9p-BdFv5xOk
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. <https://www.pharmastar.it/news//oncoemato/tocilizumab-efficace-per-ridurre-impatto-della-sindrome-da-rilascio-delle-citochine-associata-a-car-t-cell-31619>
6. <https://www.treccani.it/vocabolario/ricerca/CITOPENIA/>
7. <https://www.ospedalerca.it/files/simonecarullo/PDTA/pdta%20gestione%20tossicit%C3%A0%20terapia%20con%20CAR-T.pdf>
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764809/>
9. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/test-download/category/7-altro?download=28:ebook-le-terapie-car-t-dal-laboratorio-al-paziente>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473867/>
11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. <https://www.ematologiainprogress.it/cellule-car-t/>

ALLEGATI



MO 170 REV 00_
SCHEDA MONITORA Allegato 1



MO 171
rev00_SCHEDA MON Allegato 2



PT 310 Presa in
carico CAR T rev 00.f Allegato 3

IMMAGINI

Immagine 1. Capitolo 1, Il futuro della medicina: le terapie avanzate. A cura: di Cristina Tognaccini, Enrico Orzes e Francesca Ceradina; pag 22 dell'e-book: <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/test-download/category/7-altro?download=28:ebook-le-terapie-car-t-dal-laboratorio-al-paziente>

Immagine 2-3. Pag 12 PT 310 presa in carico pz CAR-T

Immagine 4. Journal of Neurology; ultima revisione 16 agosto 2021. A cura: di Pensato U. Amore G. D'Angelo R. Rinaldi R. Nicodemo M. Rondelli F. Mondini S. Santoro S. Sammali S. Farolfi A. Spinardi L. Faccioli L. Casadei B. Dicataldo M. Bonifazi F. Zinzani P. Cortelli P. Stracciari A. Guarino M.; pag 5 di: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10766-5>

RINGRAZIAMENTI

Porgo i miei più sentiti ringraziamenti in primo luogo al mio relatore, il Dott. Sandro Ortolani, per i suggerimenti, le preziose indicazioni e il sostegno che mi ha dimostrato in questi mesi.

Ringrazio inoltre i miei correlatori, il Dott. Romano Natalini e il Dott. Cesare Tozzi, per i confronti costruttivi, gli approfondimenti, gli stimoli, gli spunti forniti alla mia tesi, oltre che per la loro disponibilità mai venuta meno per l'intero arco di elaborazione di questa tesi.

Ringrazio i miei tutors didattici, la Dott.ssa Alessia Giambartolomei e il Dott. Pasquale Palumbo per avermi accompagnato durante l'intero percorso di formazione.

Grazie a mia Mamma e mio Papà,
i pilastri della mia vita,
per i sacrifici fatti in questi anni
e per aver gioito con me ad ogni mio successo.
Spero di rendervi orgogliosi, sempre.

Grazie a mio fratello,
così diverso da me.

Grazie alle mie amiche di sempre,
Elisa, Martina, Giorgia, Ilenia e Noemi,
così diverse ma così importanti,
ciascuna per ragioni uniche e speciali.

Grazie a Valentina, riduttivo dire la mia coinquilina,
perché sei stata molto di più..

Io e te non abbiamo convissuto,
io e te abbiamo vissuto in simbiosi,
una accanto all'altra,
una per l'altra.

Grazie per aver assecondato tutte le mie follie,
la più speciale: in un freddo giorno d'inverno,
decidemmo di diventare 3 ed adottammo un favoloso coniglietto, Olindo.

E alla sistematica chiamata serale: "Mamma ho comprato il coniglio!"

Lei rispose: "Ma sai cucinarlo?" ...

Sei stata la sveglia all'alba, il caffè pronto,
i 7 gradi mattutini a casa della Burattina, i tramonti sul mare con la Bat,
la caldaia rotta, "che mangiamo?",

l'albero di Natale a fine ottobre, le spiagge marchigiane più belle,
scleri e frustrazioni, ansie e paure, tergiversazioni e rimandi.

Il nostro rapporto è sempre andato oltre,
oltre gli esami, oltre le certificazioni, oltre i libri,
oltre gli orari di lezione, oltre i manichini,
semplicemente oltre..

Si lo so, non posso cavarmela con questa dedica,
ci vorranno un po' di brindisi per ringraziarti!

Ti voglio bene.

Grazie a Davide e Giuseppe,
a Greta e Maddalena,
a mia cugina Giulia,
a Giorgia P.,
a Fabio,
grazie per essere stati miei complici,
ognuno a suo modo,
in questo percorso intenso.

Grazie a Matteo,
per non avermi mai detto “brava” ma “puoi fare di più!”.
Grazie per aver ridimensionato le mie preoccupazioni,
per aver pazientemente ascoltato i miei lamenti
e semplicemente per averci creduto sempre.

Chiedo infine scusa me stessa,
per tutte le volte che ho pensato di non farcela.
Grazie a me,
per non aver demorso, mai.



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT



**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021



1.	Introduzione	2
2.	Obiettivo	2
3.	Destinatari	2
4.	Risorse.....	3
5.	Responsabilità.....	3
6.	ProTOCOLLO	4
	I. Selezione del paziente e potenziale candidatura alla procedura CAR T	4
	II. Pianificazione preliminare e Sessione informativa.....	7
	III. Esami di idoneità.....	7
	IV. Decisione collegiale dell'idoneità.....	8
	V. Organizzazione della raccolta.....	10
	VI. Raccolta aferetica.....	10
	VII. Ricezione del prodotto	11
	VIII. Organizzazione del ricovero.....	11
	IX. Degenza.....	12
	a) Condizionamento linfodepletivo e Reinfusione.....	12
	b) Follow up a breve termine: 0 - 28 giorni dalla reinfusione	14
	c) Presa in carico della persona assistita	19
	d) Follow up a medio termine (>+28-100 gg)	20
	e) Riammissione in Ospedale	23
	f) Follow up a lungo termine (> +100 gg)	23
7.	Abbreviazioni	26
8.	Bibliografia / Documenti di riferimento / Siti web.....	26
9.	Elenco degli allegati.....	26
-	allegati.....	28
	1. Allegato 1: Scheda di Eleggibilità AIFA per Yescarta	28
	2. Allegato 2: CRS.....	32
	3. Allegato 3: Tossicità neurologica (ICANS)	35

Responsabilità redazione verifica approvazione e distribuzione

	Funzione	Operatore	Data	Firma
Redatto	Medico Trapiantologo Incarico di Organizzazione	Giorgia Mancini Simone Angeletti	10/7/2021	
Verificato	RSQ	Giorgia Mancini	15/7/2021	
Approvato	Direttore del Programma Direttore Unità di Raccolta Direttore Unità di Processazione Incarico di Organizzazione	Prof Attilio Olivieri Dr.ssa Rosella Bencivenga Dr.ssa Giorgia Mancini Dr. Simone Angeletti	15/7/2021	
Distribuito	RSQ	Giorgia Mancini	16/7/2021	

Stato Delle Revisioni

Revisione	Data	Motivo	Pagina
00	15/7/2021	Emissione	Tutte

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Elenco distribuzione

Servizio	Responsabile	Data
Unità Clinica	Prof Attilio Olivieri	16/7/2021
Unità di Raccolta	Dr.ssa Rosella Bencivenga	16/7/2021
Unità di Processazione	Dr.ssa Giorgia Mancini	16/7/2021
Clinica di Anestesia e Rianimazione	Prof. A. Donati	16/7/2021
Clinica di Neurologia	Prof. M. Silverstrini	16/7/2021

1. INTRODUZIONE

Le cellule T con recettore chimerico (CAR-T) sono linfociti T (autologhi o allogeneici) ingegnerizzati per esprimere sia un recettore di natura anticorpale rivolto contro un antigene di membrana della cellula neoplastica, che una molecola costimolatoria in grado di attivare contemporaneamente la cellula T nel momento in cui si lega alla cellula neoplastica. La generazione di CAR-T autologhe su larga scala, dirette contro l'antigene CD19 (espresso sulla maggior parte delle linfoproliferazioni B) ha permesso di ottenere dei prodotti cellulari estremamente efficaci sia in pazienti giovani con Leucemia acuta linfoblastica ricaduta dopo trapianto allogeneico, che in pazienti affetti da linfoma aggressivo, diffuso a grandi cellule B.

Attualmente esistono due prodotti di CAR-T autologhe anti-CD19, approvati per l'uso clinico già nel 2017 dalla FDA. In Europa questi due prodotti sono stati approvati nel 2018 e sono rappresentati da:

- **Tisagen-lecleucel (KymriahTM, Novartis)**: per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta refrattaria/recidivata nei bambini e giovani adulti, per il linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario
- **Axicabtagene ciloleucel (YescartaTM, Kyte-Gilead)**: per il trattamento di linfoma a cellule B ad alto grado recidivato/refrattario e linfoma primitivo del mediastino a cellule B.



2. OBIETTIVO

La finalità del presente protocollo è assicurare che le attività di cura e gestione della catena di approvvigionamento basate sui due prodotti anti-CD19, siano sempre conformi alle raccomandazioni dettate dall'EBMT e dalla normativa vigente.

3. DESTINATARI

Personale medico del team CAR T:

- Medici ematologi e del team trapianti, infermieri dell'unità clinica
- medici e infermieri dell'unità di raccolta aferetica
- personale dell'unità di processazione

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

- Medici specialisti (ICU, Neurologia)

4. RISORSE

Operatori coinvolti nel processo:

- Medici ematologi e del team trapianti, infermieri dell'unità clinica
- Medici e infermieri dell'unità di raccolta aferetica
- Personale dell'unità di processazione operatori
- Consulenti specialisti (neurologo, intensivista)
- Farmacisti

Servizi e Laboratori coinvolti:

Laboratorio analisi, Immunologia, Virologia, Medicina trasfusionale, Radiologia, Cardiologia

5. RESPONSABILITÀ



Il **Medico Ematologo referente di patologia** candida il paziente alla procedura sulla base delle indicazioni AIFA di ognuno dei due prodotti, partecipa alla valutazione della sua eleggibilità, presiede ai colloqui informativi collabora alla gestione del paziente prima e dopo il trattamento con CAR-T, includente la valutazione alla risposta e al follow up.

Il **Medico del Team trapiantologico** insieme al referente ematologo valuta l'eleggibilità del paziente alla procedura, presiede ai colloqui informativi, organizza l'esecuzione degli esami di idoneità, l'eventuale posizionamento di CVC, raccoglie tutta la documentazione nella relativa cartella, e, insieme al CAR T team, ne definisce l'idoneità; pianifica la linfocitoafèresi; a raccolta avvenuta, organizza il ricovero del paziente, è responsabile della pianificazione ed esecuzione del trattamento immunosoppressivo, prima della reinfusione; della reinfusione e del follow up a breve termine (un mese); successivamente collabora con il referente di patologia nella gestione del follow-up a medio-lungo termine.

Il **CAR T Team** (ematologo, team trapianti, neurologo, intensivista) valuta collegialmente l'idoneità del paziente; gli specialisti coinvolti intervengono nella gestione delle complicanze a breve, medio e lungo termine, in collaborazione con il medico del Team trapiantologico.

Il **Medico dell'Unità di Raccolta** completa la verifica del paziente, si occupa della esecuzione delle linfocitoafèresi e della documentazione delle rispettive fasi avvalendosi del modulo di refertazione dell'afèresi

Il **Personale dell'Unità di Processazione** (Istituto dei Tessuti) si occupa della ricezione del kit per la raccolta e completa la verifica dell'imballaggio del materiale da afèresi; ove necessario (procedura con CAR-T Kymriah Novartis), provvede alla manipolazione, alla criopreservazione e allo stoccaggio del prodotto, inclusi i controlli di qualità; si occupa dell'invio del prodotto fresco e della gestione del prodotto finale (ricevimento, gestione, conservazione, tracciabilità e rilascio).

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Il **Collaboratore Professionale Sanitario Infermiere (CPSI)** è responsabile della presa in carico della persona assistita e dell'individuazione dei suoi bisogni di assistenza; della corretta somministrazione della sacca di cellule modificate; del monitoraggio dell'insorgenza di segni e sintomi riferibili a CRS, alterazioni neurologiche ed altri effetti indesiderati; della collaborazione nell'educazione del paziente e dei caregivers; del sostegno emotivo della persona assistita

6. PROTOCOLLO

I. Selezione del paziente e potenziale candidatura alla procedura CAR T

L'ematologo referente di patologia presenta al team trapianti la candidatura di un possibile paziente alla procedura CAR T, mediante specifico modulo (MO 145 Proposta di candidatura per CAR T).



L'eleggibilità alla procedura viene discussa collegialmente durante la riunione settimanale del team trapiantologico, con la valutazione:

1. delle condizioni generali e comorbidità
2. dello stato di malattia
3. della eventuale necessità di terapia bridging
4. della aspettativa di vita stimata
5. Compliance ai criteri di attivazione AIFA (Allegato 1)

In questo ambito ogni singolo paziente è oggetto di una valutazione collegiale sulla base dei parametri riportati in tabella 1 dove vengono indicati i criteri relativi agli studi registrativi. Condizione sine qua non è l'agreement sulla stima di un'attesa di vita di almeno 12 settimane

Tabella 1: Criteri di eleggibilità

Caratteristiche e precedenti trattamenti	Eliana (LAL Kymriah)	Juliet (DLBCL Kymriah)	ZUMA-1 (DLBCL alto grado Yescarta)	Raccomandazioni EBMT	Commenti
Età (LNH)	N/A	≥ 18 anni	≥ 18 anni ≤ 70 aa	Non limiti superiori d'età	La decisione deve basarsi sulle condizioni generali più che sull'età
Età (LAL)	3-25 aa (alla diagnosi)	N/A	N/A	In base alle caratteristiche del prodotto	La capacità di raccogliere un numero sufficiente di cellule mediante aferesi può essere un fattore

 <p>Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT</p>		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

					limitante in età pediatrica
PS	Karnofsky (≥ 16 anni) o Lansky (<16 anni) PS ≥ 50 allo screening	ECOG = 0 o 1 allo screening	ECOG = 0 o 1 allo screening	ECOG >2 non è raccomandato	Il PS è meno impatta sulla prognosi se il declino è dovuto alla malattia attiva
Precedenti neoplasie	Controindicato ; eccetto Carcinoma in situ della cute o della cervice trattat con intento curativo e senza evidenza di malattia attiva	Controindicato; Non controindicato se: basalioma o carcinoma squamocellulare concomitante adeguatamente trattato, neoplasia in situ della mammella in cervice trattata e senza recidiva per 3 anni, neoplasia primaria asportata e in remissione per più di 5 anni	Controindicato; eccetto neoplasia della pelle (non melanoma) o carcinoma in situ (ad es. Cervice, vescica, seno) o linfoma follicolare in assenza di malattia per almeno 3 anni	Controindicato; eccetto carcinoma in situ (ad es. Cervice, vescica, seno) in remissione e non in terapia da almeno 3 anni	
Precedente allotrapianto	Non controindicato ; controindicato se GVHDa gr 2-4 o GVHDc estesa	Controindicato	Controindicato	Non controindicato	La GVHD attiva è una delle ragioni di ritardo nel trattamento
Precedenti anticorpi BiTE anti-CD19/anti-CD3 o qualsiasi altra terapia antiCD19	Non controindicato	Controindicato	Controindicato se precedente target therapy CD19	Non controindicato	



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT




**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

Precedente terapia CAR T	Non controindicato in scheda tecnica	Non controindicato in scheda tecnica	Controindicato	Non controindicato	Da evitare al di fuori di trials clinici
Precedente terapia immunosoppressiva	Non controindicato	Non controindicato	Non controindicato	Non consigliato nelle malattie autoimmuni attive con coinvolgimento di organi e che richiedono immunosoppressione sistemica o assunzione di agenti sistemici modificanti la malattia negli ultimi 2 anni	Deve essere valutato il rischio-beneficio
Concomitante terapia immunosoppressiva	Qualsiasi terapia per GVHD deve essere sospesa nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento	Qualsiasi terapia immunosoppressiva deve essere sospesa nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento	Qualsiasi terapia immunosoppressiva deve essere sospesa nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento	Controindicato	Sono consentiti corticosteroidi topici intermittenti, inalatori o intranasali
Comprovata o sospetta infezione (fungina, batterica, virale o altro)	HBV o HCV attivo o latente (test entro 8 settimane dallo screening) o qualsiasi infezione incontrollata allo screening	HBV attivo o latente non controllato o HCV attivo; Infezione batterica, virale o fungina acuta non controllata pericolosa per la vita (ad es. Emocolture positive <72 ore prima dello	Storia nota di HIV, HBV (HBs Ag pos) o HCV (anti-HCV); Infezione attiva clinicamente significativa o trattamento con antibiotici EV in corso o entro 7 giorni	Controindicazione relativa; è richiesta una valutazione personalizzata del rapporto rischio-beneficio	L'infezione attiva deve essere controllata e in trattamento prima della leucaferesi

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

		screening)	dall'arruolament o		
Storia di malattia del SNC	Controindicato in caso di coinvolgimento del SNC da neoplasie (CNS-3 sec.NCCN); Non controindicato se storia di malattia del SNC trattata efficacemente	Controindicato se neoplasie con coinvolgimento SNC attivo	Controindicato se presenti cellule maligne rilevabili nel liquor o metastasi cerebrali o con anamnesi di cellule maligne nel liquor o di metastasi cerebrali	Controindicazione relativa; è richiesta una valutazione personalizzata del rapporto rischio-beneficio	È richiesta cautela in quanto rischio più elevato di tossicità neurologica
Trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	

II. Pianificazione preliminare e Sessione informativa

Se il paziente possiede i criteri di eleggibilità, si procede ad una pianificazione preliminare per la linfocitoferesi, con l'inserimento della data presunta nel Programma LK redatto durante la riunione del team trapianti, in accordo con il responsabile della raccolta, dandone comunicazione preventiva anche alla Farmacia.

Il paziente viene convocato dal medico referente per un colloquio informativo e consenso informato preliminare (MO 167).

III. Esami di idoneità

Una volta firmato il consenso, il medico del team trapianti convoca il paziente per gli esami di valutazione dell'idoneità alla procedura (IO 103; MO 166; MO 168).

L'esito degli esami viene visualizzato direttamente via Intranet (laboratorio analisi, virologia, immunologia, Radiologia) e tramite il software TMM (emogruppo); i referti istologici vengono inviati in via cartacea. La copia cartacea di tutti gli esami eseguiti sarà poi archiviata in cartella clinica.

I test da eseguire sono indicati in tabella 2.



 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Tabella 2: Esami di idoneità

Test		Raccomandazioni EBMT	Commenti
Rivalutazione di malattia		Esame istologico per LNH Immunofenotipo per LAL	
Parametri ematologici richiesti		ANC \geq 1000/mmc, L \geq 100/mmc; PLT \geq 75000/mmc, Hb $>$ 8 g/dl	Evidenza di adeguata riserva midollare
Indici epatici	Bilirubina	$<$ 3,4 g/dl; accettabile se valori $>$ 3,4 ma $<$ 4,2 mg/dl nel caso di sdr di Gilbert	Non ci sono dati relativi a pazienti con valori fuori range
	AST/ALT	$<$ 5 ULN	Se possibile identificare le cause
Screening virologico	Markers Epatite B, C, HIV, LUE	Entro 30 giorni dalla raccolta e risultato disponibile al momento della raccolta e spedizione.	Per Kymriah: non è accettato il prodotto positivo
Creatinina Clearance		$>$ 30 ml/min	Attenzione se $<$ 60 ml/min
Elettroliti		Na, K	
Indici di flogosi		PCR, procalcitonina ferritina, IL6	
Funzione cardiaca		Ecocardiogramma: FE $>$ 40%, valutazione di versamento pericardico; ECG	Se presente, identificare le cause del versamento pericardico
Neuroimaging		RMN non richiesta tranne nei casi con storia di malattia del SNC o in presenza di sintomi neurologici	Può essere utile, in caso di grave tossicità neurologica
Puntura lombare		Non richiesta tranne nei casi con storia di malattia del SNC o in presenza di sintomi neurologici	
Test di gravidanza		Deve essere eseguito in tutte le donne in età fertile; deve essere ripetuto e confermato negativo 8 giorni prima dell'infusione CAR T	

IV. Decisione collegiale dell'idoneità

L'esito dei test sarà discusso collegialmente con il TEAM CAR T, formato da:

- Ematologo referente
- Team trapianti (deve essere presente il DP)
- Neurologo
- Intensivista
- Cardiologo
- Incarico di Organizzazione di SOD/CPSI Clinica Ematologica
- Altri specialisti se indicato

Se necessario, sulla scorta di quanto emerso dagli esami eseguiti, il paziente sarà anche valutato da specialisti di altre branche.

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

La valutazione collegiale si svolgerà durante una specifica riunione organizzata ad hoc, generalmente il lunedì pomeriggio.

Durante l'incontro verrà definita la strategia terapeutica da seguire e l'eventuale bridging therapy, per mantenere il controllo della malattia durante il periodo tra la raccolta dei linfociti e la somministrazione finale delle cellule CAR T. La bridging therapy può essere omessa in presenza di una malattia stabile e "low burden" se si prevede che il tempo di risposta per i linfociti T CAR sia breve.

Se il tempo stimato è maggiore si dovrà definire un piano di follow up per monitorare la malattia e/o la necessità di ulteriore chemioterapia.

La scelta della terapia dovrà tenere conto di:

- probabilità di complicanze maggiori (infezioni, sanguinamento o disfunzione d'organo che potrebbero interferire con la terapia linfodepletiva pianificata e la somministrazione di CAR-T)
- emivita lunga di alcuni farmaci immunomodulanti (e.g. alemtuzumab, daratumumab, inibitori del checkpoint, brentuximab vedotin), che possono interferire con la vitalità e la funzionalità dei linfociti T CAR da somministrare



Per i pazienti con linfoma considerare anche:

- la risposta precedente alla chemioterapia e alla chemioimmunoterapia
- il carico tumorale complessivo e le localizzazioni.

In questi casi le opzioni includono agenti parenterali come rituximab, gemcitabina, oxaliplatino, bendamustina o pixantrone; regimi chemioterapici orali, ad es. varianti di prednisolone, etoposide, procarbazine e ciclofosfamide (PEP-C) o ciclofosfamide orale 100 mg una volta al giorno; nuove terapie mirate come lenalidomide o ibrutinib; corticosteroidi ad alto dosaggio, ad es. desametasone 40 mg per 4 giorni o metilprednisolone ad alte dosi o radioterapia per masse grandi e/o sintomatiche

Per i pazienti con LAL, è stato riscontrato che il rischio di CRS è correlato al carico di burden leucemico al momento dell'infusione delle CAR T. Ridurre il carico di malattia è dunque importante; gli agenti scelti sono tipicamente tratti da regimi chemioterapici noti utilizzati per B-ALL, sebbene le dosi siano spesso ridotte per ridurre il rischio di complicanze infettive e disfunzione d'organo. Possono essere presi in considerazione anche nuove terapie target, come gli inibitori della tirosinkinasi e anticorpi monoclonali, sebbene sia importante considerare la capacità di indurre una risposta rapida e l'eventuale interazione con la successiva terapia linfodepletiva e infusione CAR-T. Qualunque sia il trattamento scelto, la bridging therapy deve essere somministrata solo dopo la raccolta dei linfociti.

Al termine della riunione, saranno definiti l'idoneità congiunta, che sarà tracciata su specifico modulo (MO 168), e il programma terapeutico.

 <p>Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT</p>		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

V. Organizzazione della raccolta

Una volta definita l'idoneità alla procedura, si concorda con il centro di raccolta la data definitiva della raccolta linfocitoferetica, eventualmente anche in base alla disponibilità della casa produttrice; il medico referente di patologia o il medico del team trapianti, attiverà la richiesta del prodotto (specifico per ogni tipo di farmaco) e la richiesta AIFA, confermando alla Farmacia l'attivazione della procedura.

La richiesta e gestione dei diversi prodotti CAR t seguono quanto indicato nella rispettiva documentazione.

La programmazione della raccolta dovrà tener conto di un wash out adeguato (in base alla tipologia del trattamento) rispetto al precedente ciclo chemioterapico e dell'avvenuto recupero midollare post chemioterapia, in particolare:



- Allotrapianto: il paziente deve aver sospeso immunosoppressione da almeno un mese ed in assenza di GVHD
- Infusione di linfociti (DLI): almeno 4 settimane, raccomandato 6-8 settimane per escludere insorgenza di GVHD
- Chemioterapia ad alte dosi: 3-4 settimane a seconda dell'intensità della chemioterapia; è richiesto il recupero dalla citopenia
- Terapia diretta al SNC: 1 settimana
- Farmaci citotossici/antiproliferativi a breve durata d'azione: 3 giorni; è comunque richiesto il recupero dalla citopenia
- Steroidi sistemici: almeno 3 giorni; raccomandato 7 giorni

VI. Raccolta aferetica

I criteri necessari per poter eseguire una raccolta linfocitoferetica sono:

- ECOG PS \leq 2
- Recupero ematologico dopo la citopenia post chemioterapia (vedi in seguito)
- > 3 giorni dalla terapia steroidea
- Screening virologico
- PCR negativa (per valutazione di eventuale infezione in corso; in pazienti con infezione attiva sarà necessario decidere caso per caso)
- Elettroliti e funzionalità renale nella norma
- Parametri ematici: Hb > 8 g/dl, Hct > 24%; neutrofili > 1000/mmc; conta assoluta dei linfociti > 200/mmc; PLT > 30.000/mmc
- Accesso venoso idoneo; è preferibile posizionare un accesso centrale tipo Arrow sebbene la raccolta possa essere fatta mediante accesso venoso periferico o accesso centrale tipo PICC.

L'idoneità alla raccolta aferetica viene definita dal medico dell'unità di raccolta nella parte relativa su specifico modulo (MO 168)

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Il paziente viene quindi convocato dal medico del team trapianti e dall'infermiere di counseling, per colloquio definitivo, conferma del consenso, e inviato al medico della raccolta per la valutazione del patrimonio venoso e descrizione della procedura, con acquisizione del consenso specifico (*linfocitoaferesi*)

La raccolta segue poi quanto indicato in procedura specifica (al momento solo Yescarta, PT 308: Requisiti di verifica, raccolta e confezionamento del centro di aferesi_Yescarta).

VII. Ricezione del prodotto

Secondo procedura specifica (al momento solo Yescarta, PT 309: Gestione prodotto finale _Yescarta)



VIII. Organizzazione del ricovero

Una volta ricevuto il prodotto, il medico del team trapianti provvede a:

- Programmare il ricovero, utilizzando il modulo di prenotazione ricovero come indicato nel relativo protocollo (PT 18. Rev. 02)
- Programmare il posizionamento del CVC/PICC se non già posizionato, come specificato nel relativo protocollo (PT 01 rev.08)
- Predisporre il ciclo di condizionamento linfodepletivo sull'applicativo Dossier
- Verificare la disponibilità dei farmaci in Farmacia, in collaborazione con l'Incarico di Organizzazione di SOD/CPSI e il Farmacista
- Verificare la disponibilità di Tocilizumab (almeno 4 dosi), in collaborazione con l'Incarico di Organizzazione di SOD/CPSI e il Farmacista
- Verificare la presenza e l'idoneità del prodotto mediante MO 100 Modulo di verifica unità, da inviare al Lab Crio in collaborazione con il Direttore del Lab Crio
- Verificare le condizioni del paziente e l'idoneità per l'ingresso (tabella 3)
- Se necessario riprogramma gli esami di screening (MO 166 e gli esami di idoneità come indicato nella IO 103)
- Comunicare in maniera tracciabile a tutti i componenti del team CAR T data e ora di ingresso del paziente
- Redigere un breve dossier clinico riassuntivo (MO 169)

Tabella 3: Checklist prima di iniziare il condizionamento

	Raccomandazioni EBMT	Commenti
CAR T	Devono essere disponibili	
Condizioni generali	Assenza di infezioni attive o infezioni sotto controllo prima dell'inizio della chemioterapia	

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

WBC	Somministrare il ciclo indipendentemente dalla conta	Valutare l'indicazione alla chemioterapia se globuli bianchi < 0,1x10 ⁹ /L (per possibile "linfodeplezione" in atto)
Test di laboratorio	PCR, procalcitonina, ferritina, fibrinogeno Emocolture in caso di febbre	Per escludere infezioni attive
	Bilirubina < 3,4 g/dl o < 4,3 g/dl se sdr di Gilbert	
	AST/ALT < 5 ULN	
	Creatinina clearance > 30 ml/min	Modificare la posologia dei farmaci
	IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF	
Rivalutazione neurologica	Solo se clinicamente necessario	
Rivalutazione cardiologica	Solo se clinicamente necessario	
Valutazione oculistica	Solo se clinicamente necessario	
Disponibilità di Tocilizumab		

IX. Degenza

Il paziente viene ricoverato e sottoposto a condizionamento linfodepletivo. E' previsto un ricovero medio-breve di circa 14 giorni.

Al momento dell'ingresso:

presa in carico della persona assistita e dell'individuazione dei suoi bisogni di assistenza

- Il CPSI prende in carico la persona assistita e individua i suoi bisogni assistenziali,
- il paziente viene sottoposto ad una valutazione infermieristica basale (MO 170), comprensiva di prova di scrittura (MO 171 "che bella giornata!")
- Ripete, se precedenti di oltre 2 settimane, i prelievi come sopra indicati, in particolare valutazione degli indici di flogoci (PCR, procalcitonina, ferritina), valutazione basale di IL 6, ECG

a) Condizionamento linfodepletivo e Reinfusione

Il paziente viene sottoposto a chemioterapia linfodepletiva secondo schema FLU-CY; la terapia viene somministrata mediante accesso venoso (PICC o CVC). La gestione della chemioterapia segue quanto già indicato nella relativa procedura (PC 110 "Chemioterapia di condizionamento").

Prima della reinfusione del prodotto il medico trapiantologo verificherà quanto indicato in Tabella 4.



 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Tabella 4: Checklist prima dell'infusione di CAR T

	Raccomandazioni EBMT	Commenti
Infezioni attive	Controindicata	L'infusione di cellule CAR T deve essere ritardata fino a quando l'infezione non sia stata trattata o controllata con successo
Aritmie cardiache non controllate da terapia	Necessaria la valutazione cardiologica	È richiesta una valutazione rischio-beneficio
Ipotensione che richiede farmaci vasopressori	Controindicata	L'infusione di cellule CAR T deve essere ritardata fino a quando l'ipotensione non sia stata trattata
Peggioramento o insorgenza di disfunzioni d'organo di grado > 3	Identificare le cause	È richiesta una valutazione rischio-beneficio
Significativo peggioramento delle condizioni cliniche dall'inizio della chemioterapia	Identificare le cause	È richiesta una valutazione rischio-beneficio
Terapie concomitanti	Utilizzare i corticosteroidi solo in caso di emergenza	

La reinfusione del prodotto avviene come indicato nel protocollo PT 309.

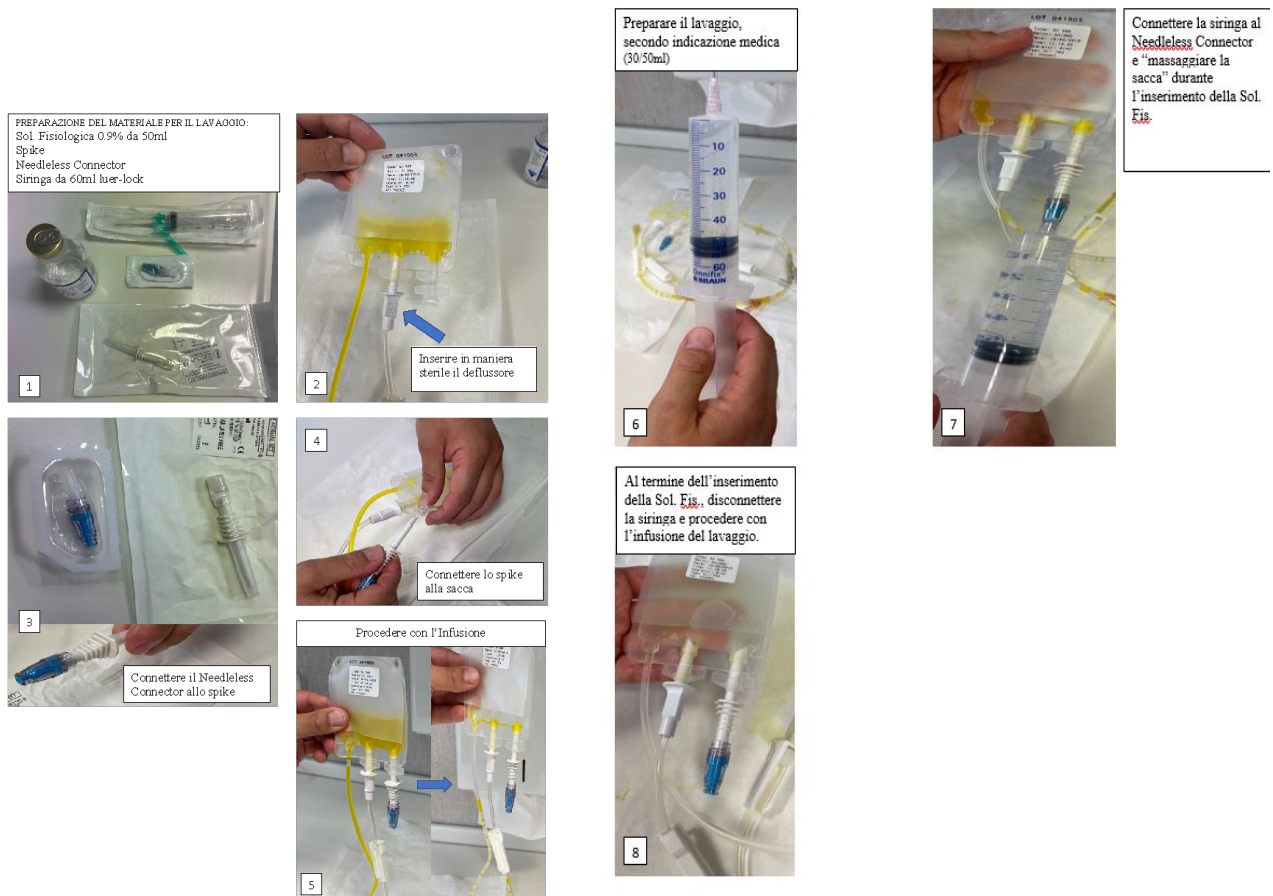
La premedicazione viene effettuata un'ora prima dell'infusione, mediante Paracetamolo 1 g e Difenidramina 25 mg

NOTE SPECIFICHE: La procedura di reinfusione differisce da quanto indicato in procedura per:

- La reinfusione avviene sempre mediante CVC
- L'infermiere lava le vie infusionali con Soluzione Fisiologica 0.9% prima e al termine dell'infusione
- il medico che si occupa della reinfusione, preleva il prodotto dal dryshipper; apre il contenitore metallico e verifica la corrispondenza paziente-prodotto, da entrambi i lati; ispeziona la sacca per rilevare eventuali danni all'integrità; solo a identificazione avvenuta, estrae la sacca e la inserisce in una sacca secondaria.
- A procedura avviata, il medico deve registrare sul modulo di reinfusione (MO 143: Modulo di reinfusione del prodotto criopreservato) l'orario di inizio e fine dello scongelamento e relativa Temperatura (37°), a seguire l'ora di inizio e fine della reinfusione, come di consueto
- una volta scongelata l'unità, posiziona il deflussore per la reinfusione, che sarà raccordato nella via distale del 3 vie; connette il Needleless Connector allo spike; introduce lo spike alla seconda via disponibile

- il prodotto scongelato è stabile a T ambiente per un massimo di 3 ore; tuttavia l'infusione deve iniziare entro 30' dal completamento dello scongelamento e il tempo di infusione non deve superare tale tempo
- ad infusione avvenuta, tramite il Needleless connector, l'infermiere inietta 30/50cc di Soluzione Fisiologica 0.9% e il medico provvede a massaggiare la sacca al fine di raccogliere eventuali cellule adese alle pareti (Fig 1) e si procede all'infusione
- L'infermiere lava le vie infusionali con Soluzione Fisiologica 0.9% al termine dell'infusione
- Non si esegue test di sterilità al termine
- L'infermiere provvederà a rivalutare i parametri vitali dopo 30 minuti dalla reinfusione

Fig 1 Connessione e lavaggio della sacca



b) Follow up a breve termine: 0 - 28 giorni dalla reinfusione

Il paziente viene sottoposto a monitoraggio clinico-laboratoristico come indicato in Tabella 5 al fine di identificare le possibili tossicità post infusione di CAR T.

Le complicanze attese sono:



 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

- CRS, sindrome da rilascio citochinico. Il tempo mediano di insorgenza è compreso tra 1 e 14 giorni dopo l'infusione di cellule CAR T e può durare da 1 a 10 giorni. La sua gravità è variabile e viene valutata secondo la scala indicata nell'Allegato 2. I fattori di rischio per la CRS includono la massa tumorale, la presenza di infezione attiva al momento dell'infusione, la dose infusa di CAR T, la scelta del regime linfodepletivo.
Le modalità di monitoraggio e trattamento seguono quanto indicato nell'Allegato 2
- ICANS, neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie. Il tempo mediano di insorgenza dei primi sintomi neurologici descritto è di circa di 6 giorni (intervallo, 1-34 giorni) dopo l'infusione di linfociti CAR T; la durata dei sintomi è generalmente compresa tra 2 e 9 giorni anche se possono verificarsi complicanze tardive. Può svilupparsi contemporaneamente o dopo la risoluzione della CRS. I fattori associati alla malattia includono la leucemia acuta linfoblastica, il carico tumorale, storia di coinvolgimento meningeo e precedenti terapie dirette al sistema nervoso centrale. L'intensità di ICANS è stata correlata con la profondità della linfopenia e l'espansione omeostatica delle cellule T CAR. Inoltre, la gravità dell'ICANS è anche associata alla gravità e all'insorgenza precoce della CRS, misurata dall'entità della febbre entro 36 h dall'infusione, dall'instabilità emodinamica, dalla tachipnea e dall'ipoalbuminemia che riflettono la perdita dell'integrità vascolare. Le modalità di monitoraggio e trattamento seguono quanto indicato nell'Allegato 3
- Citopenia
- sindrome da lisi tumorale
- Infezioni: la profilassi antinfettiva, secondo le raccomandazioni EBMT, è indicata in tabella 6. In caso di trasferimento in ICU, verranno adottati i protocolli in uso nel reparto della Clinica di Rianimazione, tenendo conto delle raccomandazioni sopra dette, della valutazione collegiale con l'ematologo e ricorrendo, se necessario, ad una eventuale consulenza infettivologica.

La prima parte del monitoraggio si svolge in Reparto in regime di ricovero e il medico responsabile è il Medico del CART Team, disponibile h 24. Durante la fase precoce, la Clinica di Rianimazione, precedentemente allertata, manterrà a disposizione un posto letto dedicato per tutta la durata del ricovero.

Durante le degenza il paziente viene valutato quotidianamente e congiuntamente dal Medico CAR T Team, Intensivista e Neurologo, alla luce della prima valutazione del mattino e degli esami ematochimici definiti (Tabella 5). A reinfusione avvenuta, si prosegue poi con valutazioni multiparametriche almeno ogni 8 ore. In caso di variazioni comunicate dall'infermiere, e/o di Mews score ≥ 3 , il Medico del CAR T Team contatterà eventualmente gli specialisti e/o l'intensivista per una rivalutazione congiunta.

In caso di quadro clinico instabile o dubbio, si valuterà la possibilità di trasferire il paziente nella stanza dedicata in ICU.

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021



In caso di necessità di ricovero del paziente in ICU, il medico ematologo sarà sempre presente per supportare il medico rianimatore di guardia nel definire il giusto timing delle terapie previste dal protocollo.

La frequenza delle valutazioni clinico-laboratoristiche in ICU nonché la gestione di eventuali colloqui con i familiari saranno definite in accordo con l'intensivista.

Il riferimento telefonico per contattare l'intensivista è il 4642 o 4643

Tabella 5: Monitoraggio parametri post reinfusione _ Ricovero g(-5;-14)

Monitoraggio	Dettaglio	Timing	Responsabile
Esame obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> - edemi declivi - astenia - diarrea, nausea - mialgie - ICE score: cefalea, livello di veglia, orientamento S/T, collaborazione e coscienza, eloquio comprensione, memoria, allucinazioni, convulsioni, coordinazione motoria, test di scrittura (ripetere la stessa frase dell'ingresso) 	<ul style="list-style-type: none"> - Quotidiano dall'ingresso alla reinfusione - Ogni 8 ore dall'infusione 	Medico Trapiantologo CPSI
Parametri vitali (mediante monitor)	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura corporea - Pressione arteriosa - Frequenza cardiaca - Saturazione O2 	<ul style="list-style-type: none"> - Quotidiano dall'ingresso alla reinfusione - Ogni 8 ore dall'infusione 	Medico CPSI
Monitoraggio accessorio	<ul style="list-style-type: none"> - Peso - Diuresi e bilancio idrico 	<ul style="list-style-type: none"> - Quotidiano dall'ingresso alla reinfusione - Ogni 8 ore dall'infusione 	Medico CPSI

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Esami ematochimici	emocromo, VES, PCR, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, azotemia, sodio, potassio e calcio, ferritina	Quotidiano, poi secondo clinica	Medico CPSI
	IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF	Al giorno 0, a 48 e 96 ore dalla reinfusione; poi secondo indicazione clinica	Medico CPSI
Esami ematochimici (2)	Coagulazione, esame urine, protidogramma, CMV-DNA, EBV-DNA, procalcitonina, troponina hs, BNP	2 volte a settimana, poi secondo clinica	Medico CPSI
Esami radiologici	Secondo indicazione clinica		Medico

Dal giorno 14 il follow up del paziente si svolge presso l'ambulatorio trapiantologico, previa informazione del paziente e del suo caregiver (Tabella 5 bis).

Tabella 5 bis: Monitoraggio parametri post reinfusione - Visita Ambulatoriale (g 14-28)

Monitoraggio	Dettaglio	Timing	Responsabile
Esame obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> - edemi declivi - astenia - diarrea, nausea - mialgie - ICE score: cefalea, livello di veglia, orientamento S/T, collaborazione e coscienza, eloquio comprensione, 	3 volte a settimana o secondo clinica	Care giver Medico Trapiantologo



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT



**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

	memoria, allucinazioni, convulsioni, coordinazione motoria, test di scrittura (ripetere la stessa frase dell'ingresso)		
Parametri vitali e monitoraggi accessori	- Temperatura corporea* - Pressione arteriosa* - Frequenza cardiaca* - Saturazione O2* - Peso* - Diuresi e bilancio idrico	Quotidiano	Paziente Care giver * possono essere rilevati durante la visita ambulatoriale da parte del Medico op dal CPSI (su richiesta)
Esami ematochimici	emocromo, VES, PCR, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, azotemia, sodio, potassio e calcio	3 volte a settimana o secondo clinica	Medico CPSI
	IL-6, ferritina	Su indicazione clinica	Medico CPSI
Esami ematochimici (2)	Coagulazione, esame urine, protidogramma, CMV-DNA, EBV-DNA, procalcitonina, troponina hs, BNP	Settimanale o secondo clinica	Medico CPSI
Esami radiologici	Secondo indicazione clinica		Medico



 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021



Tabella 6: Profilassi antinfettiva

	Raccomandazioni EBMT	Commento
Neutropenia	Possibile uso di G-CSF per ridurre la citopenia, dal g 14	Evitare in caso di CRS o ICANS per possibile attivazione macrofagica
Profilassi antibiotica	Non raccomandata	Uso di Levoxacin in caso di neutropenia prolungata (Levofloxacina)
Profilassi antivirale	Valaciclovir 500 mg x 2/die o Aciclovir 800 mg x 2	Dall'inizio del condizionamento fino a 1 anno dall'infusione e/o fino a conta CD4+ > 200/mmc
Profilassi anti-Pneumocystis Jiroveci	Cotrimossazolo 960 mg tre volte a settimana. In caso di intolleranza al Cotrimossazolo, Pentamidina aerosol (300 mg una volta al mese), o Dapsone 100 mg al giorno o Atovaquone 1500 mg una volta al giorno.	Dalla ripresa della citopenia fino a 1 anno dall'infusione e/o fino a conta CD4+ > 200/mmc.
Profilassi antifungina	Nei pazienti con neutropenia prolungata e corticosteroidi	In pazienti con precedente allotrapianto, precedente aspergillosi invasiva e quelli che ricevono corticosteroidi, deve essere presa in considerazione la profilassi con posaconazolo
Immunoglobuline	Mantenere livelli di Immunoglobuline > 400 mg/dl nei pazienti con precedenti infezioni da organismi capsulati	Evidenze cliniche non supportano l'uso routinario negli adulti sottoposti ad allotrapianto

c) Presa in carico della persona assistita

Il nuovo approccio terapeutico con CAR T comporta una presa in carico innovativa della persona assistita, sia in termini di competenze tecniche che educativo-relazionali.

Il professionista infermiere conosce (1) le modalità di gestione/preparazione ed infusione della sacca contenente le cellule modificate ed (2) individua, attraverso score specifici, criticità, effetti collaterali ed alterazioni dello stato di salute, riferibili sia al periodo di ricovero che nel periodo successivo.

 <p>Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT</p>		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

- (1) Si fa riferimento a quanto descritto nel punto “a” del presente documento;
- (2) Si fa riferimento alle Figure n.1 (Flow Chart processo gestione CRS) e Figura n.2 (Flow Chart gestione “tossicità neurologica”). MO 170: Scheda di monitoraggio delle reazioni avverse (ICANS e CRS), MO 171: Scheda di monitoraggio della grafia



Accanto alle competenze di natura clinico-assistenziale, il professionista infermiere assume un ruolo fondamentale all’interno dell’équipe per la gestione della parte educativa e relazionale:

- (1) Presa in carico dei sentimenti di preoccupazione e paura nel periodo post dimissione
- (2) Presa in carico delle evidenze emotive manifestate ed eventuale indirizzamento verso figure specialistiche (i.e. Psicologo)
- (3) Presenza/supporto e punto di riferimento al momento della dimissione per la gestione delle informazioni essenziali per un corretto monitoraggio del lungo periodo. Possono essere specificate a titolo esemplificativo nell’elenco seguente:
 - è necessario rimanere nelle immediate vicinanze dell’ospedale (massimo 1 ora di viaggio) per almeno 4 settimane dopo l'infusione. Se il paziente vive più lontano, sarà necessaria una sistemazione alternativa (hotel, casa ALL, appartamento)
 - È necessario avere a disposizione un familiare o caregiver (affidabile, coerente e ben formato) durante i primi 3 mesi successivi all'infusione.
 - le informazioni specifiche relative ai sintomi CRS e alle gravi reazioni avverse neurologiche, nonché il percorso da seguire in caso di riammissione in ospedale sono indicate nella lettera di dimissione
 - è necessario segnalare immediatamente qualsiasi sintomo al proprio medico curante
 - è necessario tenere sempre con sé la “Scheda di consulenza per il paziente” che dovrà essere mostrata a qualsiasi operatore sanitario che incontrano, soprattutto se sono ricoverati in un altro ospedale.
 - E’ controindicato guidare per 8 settimane dopo l'infusione e sarà consentito solo dopo la risoluzione di eventuali sintomi neurologici.

d) Follow up a medio termine (>+28-100 gg)

Le potenziali tossicità durante questo periodo includono:

- la sindrome da lisi tumorale ritardata
- la sindrome da linfocitopenia/attivazione macrofagocitaria e CRS ritardata
- aplasia delle cellule B: tossicità on-target e off-tumor quasi universale e provoca ipogammaglobulinemia. Si verifica in tutti i pazienti che rispondono e può persistere per diversi anni. Essa correla con la persistenza funzionale delle cellule CTL019 e può servire come marker per il monitoraggio dell’attività delle cellule CAR T CD19-specifiche. La

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

linfopenia persistente delle cellule B si associa a infezioni sino-polmonari, in particolare con batteri incapsulati; se necessario si può prendere in considerazione la vaccinazione.

- Ipogammaglobulinemia: la sostituzione delle immunoglobuline per via endovenosa è raccomandata nei pazienti con ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti con batteri incapsulati. I pazienti possono passare alle immunoglobuline sottocutanee somministrate a domicilio dopo 6 mesi.
- Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD): Le cellule CAR T derivate da donatori possono in rari casi innescare GvHD, se somministrate a pazienti sottoposti a HCT allogenico. Il rischio di indurre GvHD con l'uso di cellule CAR T derivate da donatori è basso, tuttavia, è necessario il monitoraggio. Se sospettata, la GvHD deve essere diagnosticata e gestita secondo quanto indicato nella relativa procedura (PC 118), bilanciando il potenziale beneficio dell'introduzione dell'immunosoppressione sistemica contro il suo effetto sulla funzione delle cellule T CAR antitumorali.
- Infezioni: oltre i 30 giorni, predominano le infezioni virali, soprattutto virus respiratori e riattivazione CMV. Le infezioni tardive possono riflettere una carenza prolungata di immunoglobuline (fino al 46% al giorno 90) e linfopenia. Le co-infezioni gravi da CRS includono infezioni da virus respiratori (alcune nosocomiali), citomegalovirus, HHV-6 o EBV, Colite da Clostridium difficile, colangite ed encefalite virale.
- Neutropenia, trombocitopenia e anemia sono comuni ma generalmente si risolvono lentamente nell'arco di diversi mesi. Il supporto del fattore di crescita può essere indicato nelle fasi iniziali.
- Si prosegue la profilassi infettiva come già intrapresa nella prima fase.

La Tabella 7 riassume i test da eseguire durante questo periodo e la frequenza consigliata.

Tabella 7: Monitoraggio nel medio follow up (il follow up è inserito nel planning delle attività condotte all'interno del DH- Dossier)

Monitoraggio	Dettaglio	Timing	Responsabile
Esame obiettivo	- edemi declivi - astenia - diarrea, nausea - mialgie - ICE score: cefalea, livello di veglia, orientamento S/T, collaborazione e coscienza, eloquio comprensione,	Settimanale o secondo clinica	Care giver Medico Trapiantologo



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT





**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

	memoria, allucinazioni, convulsioni, coordinazione motoria, test di scrittura (ripetere la stessa frase dell'ingresso)		
Parametri vitali e monitoraggi accessori	- Temperatura corporea* - Pressione arteriosa* - Frequenza cardiaca* - Saturazione O2* - Peso* - Diuresi e bilancio idrico	Quotidiano	Paziente Care giver * possono essere rilevati durante la visita ambulatoriale da parte del Medico op dal CPSI (su richiesta)
Esami ematochimici	emocromo, PCR, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, sodio, potassio	Settimanale	Medico Trapiantologo CPSI
	CMV-DNA, EBV-DNA, ADENOVIRUS-DNA	Settimanale e secondo indicazione clinica	Medico Trapiantologo CPSI
Esami ematochimici (2)	Protidogramma (gammaglobuline); Immunofenotipo CD3/4/8/16+56/19+	Mensile Mensile per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi nel primo anno	Medico Trapiantologo CPSI
Monitoraggio delle cellule CAR-T se disponibili i kit per il Monitoraggio delle cellule CAR-T anti- CD19	Secondo indicazione clinica		

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Esami radiologici	Secondo indicazione clinica		Medico
-------------------	--------------------------------	--	--------

e) Riammissione in Ospedale

Durante il follow up a breve e medio termine, qualora il paziente presentasse dei disturbi importanti, dovrà recarsi al Pronto Soccorso di Ospedali Riuniti. Il paziente sarà valutato dal medico del Pronto Soccorso che si metterà immediatamente in contatto con il Reperibile che contatterà eventualmente l'Ematologo del Team CART Reperibile. Qualora necessario, il paziente sarà ricoverato presso la Clinica di Ematologia (stanza G) o se necessario presso la Clinica di Rianimazione, previa valutazione congiunta ematologo-intensivista (contattare il 4642 o il 4643). Nel caso di ricovero presso ICU, sarà necessario l'intervento in presenza del medico del CAR T Team per una migliore presa in carico e per eventuale colloquio con i familiari

Se i sintomi sono rilevati dall'Ematologo del TEAM CART in occasione della visita ambulatoriale, il paziente potrà essere ricoverato con "accesso diretto" nel Reparto della Clinica di Ematologia (stanza G) o, se necessario, presso la Clinica di Rianimazione previa valutazione congiunta.

f) Follow up a lungo termine (> +100 gg)

Il follow up a lungo termine viene suddiviso in 2 fasi; in tabella 8 è indicato il timing e la responsabilità di chi esegue le valutazioni. Esso prevede sia l'aspetto relativo alla ricostituzione post-Trap (a cura del medico trapiantologo) che la rivalutazione dello stato di malattia (in collaborazione con il referente di patologia).

Tabella 8: Timing e Responsabilità delle valutazioni nel lungo termine

Periodo	Timing delle valutazioni	Responsabile
g 100- 1 anno	Se paziente stabile, ogni 3 mesi	Team Trapianti
1 anno – 15 anni	Annuale	Medico/Centro inviante

Tabella 8 bis: Monitoraggio a lungo termine

Monitoraggio	Dettaglio	Timing	Responsabile
Esame obiettivo		- Ogni 3 mesi entro l'anno, o secondo clinica - Annuale o secondo clinica	Care giver Medico
Esami ematochimici	emocromo, PCR, fibrinogeno, AST, ALT, bilirubina totale e	- Ogni 3 mesi entro l'anno, o secondo clinica	Medico



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT





**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

	frazionata, ALP, GGT, creatinina, uricemia, sodio, potassio; protidogramma (gammaglobuline)	- Annuale o secondo clinica	
	TSH, ft3, ft4, Vit D, calcemia, glicemia; in età fertile: LH, Progesterone, testosterone	Annuale	
	CMV-DNA, EBV-DNA, ADENOVIRUS-DNA	Secondo indicazione clinica	Medico
	Immunofenotipo CD3/4/8/16+56/19+	- Ogni 3 mesi entro l'anno, o secondo clinica - Ogni 6 mesi fino a normalizzazione	Medico
Monitoraggio delle cellule CAR-T se disponibili i kit per il Monitoraggio delle cellule CAR-T anti-CD19		Ogni visita. Non più richiesto in caso di assenza per due prove consecutive	Il test per la persistenza delle cellule CAR T non sono standard. Il controllo della deplezione delle cellule B come marker surrogato è un'opzione
Esami radiologici		Secondo indicazione clinica, per il monitoraggio dell'emopatia	Medico
Ecocardiogramma		Annuale e secondo indicazione clinica	
Spirometria		Annuale e secondo indicazione clinica	
Valutazione endocrinologica		Secondo indicazione clinica	
Valutazione neurologica		Secondo indicazione clinica	

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

Valutazione psicologica/qualità della vita		Secondo indicazione clinica	Medico
--	--	--------------------------------	--------

Il follow up del paziente viene definito dal team multidisciplinare.



Una volta rinviato dal medico/centro referente, il medico del team trapianti invia una relazione conclusiva e il materiale clinico, compresi i file di imaging, necessari al follow up.

Il Medico/Centro referente provvederà inoltre ad inviare annualmente l'esito delle visite.

Il follow up a lungo termine, indipendentemente da chi lo gestisce, deve considerare:

- stato di malattia: remissione, malattia residua minima, recidiva, gestione della ricaduta, morte
- ulteriori trattamenti somministrati dopo la terapia con cellule T CAR, inclusi il trapianto allogenico e altre terapie cellulari effettrici immunitarie/medicinali per terapie avanzate
- effetti tardivi
- eventuali infezioni
- stato immunologico: marcatori cellulari, immunoglobuline, inclusa la persistenza delle cellule CAR T
- insorgenza di nuovi tumori, comprese le malattie mieloidi secondarie
- nuove malattie autoimmuni e autoimmuni
- valutazione endocrinologica, riproduttiva e ossea
- stato neurologico (incluso il recupero da ICANS)
- stato psicologico e qualità della vita
- stato cardiovascolare, comprese valutazioni ecocardiografiche e fattori di rischio per malattie cardiovascolari, come la "sindrome metabolica"
- stato respiratorio
- stato gastrointestinale ed epatico.

Al momento non si dispone di indicazioni in merito al ruolo della vaccinazione dopo terapia con CAR T. In vista della deplezione a lungo termine delle cellule B, l'opportunità della vaccinazione e l'aderenza al programma nazionale standard raccomandato devono essere valutati individualmente sulla base della storia delle infezioni e delle valutazioni di laboratorio dell'immunità cellulare e umorale (IO 109). In caso si proceda con il piano vaccinale è necessario valutare le risposte anticorpali specifiche.

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

7. ABBREVIAZIONI

Abbreviazione	Descrizione
DP	Direttore del Programma Trapianti
UT	Unità Trapianti
CVC	Catetere venoso centrale
LAL	Leucemia Acuta Linfoblastica
LnH	Linfoma non Hodgkin
CPSI	Collaboratore Professione Sanitario Infermiere
ICU	Intensive Care Unit
CRS	Sindrome da rilascio citochinico
GVHD	Grafte versus host disease
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
SNC	Sistema nervoso centrale
PS	Performance Status
WBC	Globuli bianchi
ULN	Unit Normal Level
ICANS	Neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie
G-CSF	Fattore di crescita granulocitario

8. BIBLIOGRAFIA / DOCUMENTI DI RIFERIMENTO / SITI WEB



1. Ibrahim Yakoub-Agha et al. 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). *Hematologica* 2020 105, (2)
2. NCCN 2020
3. R. Gupta et al. Management of chimeric antigen receptor (car) t-cell toxicities: a review and guideline for emergency providers. *The Journal of Emergency Medicine*, doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.021

9. ELENCO DEGLI ALLEGATI

1. MO 145: Richiesta di candidatura del paziente a CAR T
2. Allegato 1: Compliance ai criteri di attivazione AIFA
3. MO 167: Consenso preliminare alla procedura CAR T
4. IO 103: Memorandum per CAR T
5. MO 166: Scheda esami di idoneità CAR T

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

6. MO 168: Scheda di idoneità CAR T
7. PT 308: Verifica aferesi
8. PT 309: Gestione del prodotto finale
9. PT 18: Organizzazione del ricovero
10. PT 01: Posizionamento del CVC/PICC
11. MO 100: Verifica unità
12. MO 169: Dossier preinfusione CAR-T
13. MO 170: Scheda di monitoraggio delle reazioni avverse (ICANS e CRS)
14. MO 171: Scheda di monitoraggio della grafia
15. PC 110 "Chemioterapia di condizionamento"
16. Allegato 2: Management CRS
17. Allegato 3: Management ICANS
18. PC 118: Trattamento GVHDa
19. IO 109: Piano vaccinale

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

10. ALLEGATI

1. Allegato 1: Scheda di Eleggibilità AIFA per Yescarta

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	YESCARTA (axicabtagene ciloleucl)_DLBCL r/r-PMBCL
O	Campo obbligatorio	
<p><i>YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistematica.</i></p>		
1- Scheda Registrazione paziente (RP)		
E	Età	≥18 ≤70 aa
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)		
<p>La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale attive o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.</p>		Testo fisso
E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC Sindrome di Richter Altro
		Blocca Blocca Blocca
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I I E II II E II bulky III IV
O	Punteggi o IP	0 1 2 3 4 5



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT

**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	YESCARTA (axicabtagene ciloleucelel)_DLBCL r/r-PMBCL
O	Campo obbligatorio	

YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario recidivanti, dopo due o più linee di terapia sist emica.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età
	≥18 e 70 aa

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)	
---	--

La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età > 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale attive o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Testo fisso

E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario	
		Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC	Blocca
		Sindrome di Richter	Blocca
O	Altro	Blocca	
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		IE	
		II	
		IE	
		II bulky	
O	Punteggio IPI	III	
		IV	
		0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	YESCARTA (axicabtagene ciloleucelel)_DLBCL r/r-PMBCL
O	Campo obbligatorio	

YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario recidivanti, dopo due o più linee di terapia sist emica.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età
	≥18 e 70 aa

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)	
---	--

La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età > 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale attive o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Testo fisso

E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario	
		Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC	Blocca
		Sindrome di Richter	Blocca
O	Altro	Blocca	
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		IE	
		II	
		IE	
		II bulky	
O	Punteggio IPI	III	
		IV	
		0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT

**PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL
PAZIENTE CAR T**

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	YESCARTA (axicabtagene ciloleuce) _DLBCL r/r-PMBCL
D	Campo obbligatorio	

YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo di mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)

E	Età	≥18 ≤ 70 aa
----------	-----	-------------

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)

La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale attive o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Testo fisso

E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario	
		Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC	Blocco
		Sindrome di Richter	Blocco
D	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	Blocco
		Altra	Blocco
D	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		II E	
		II	
		III E	
		II bulky	
D	Punteggio IPI	0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT

PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)_DLBCL r/r-PMBCL
O	Campo obbligatorio	

YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)	
---	--

La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale attive o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Testo fisso

E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario	
		Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC	Blocca
		Sindrome di Richter	Blocca
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		IE	
		II	
		II E	
		II bulky	
O	Punteggio IPI	0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)_DLBCL r/r-PMBCL
O	Campo obbligatorio	

YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.



1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)	
---	--

La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. I pazienti con patologie del sistema nervoso centrale attive o funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Testo fisso

E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario	
		Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino	
		Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC	Blocca
		Sindrome di Richter	Blocca
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		IE	
		II	
		II E	
		II bulky	
O	Punteggio IPI	0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	

 <p>Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT</p>		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

2. Allegato 2: CRS

GRAVITA'	TOCILIZUMAB	CORTICOSTEROIDI
<p>Grado 1 I sintomi richiedono solo un trattamento sintomatico (es. febbre, nausea, affaticamento, cefalea, mialgia, malessere)</p>	Non applicabile	Non applicabile
<p>Grado 2 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato. Quantità di ossigeno richiesta inferiore al 40% di FiO₂, oppure ipotensione responsiva ai fluidi o a un vasopressore a basso dosaggio, oppure tossicità d'organo di Grado 2</p>	<p>Somministrare tocilizumab alla dose di 8 mg/kg per via endovenosa nel corso di un'ora (non superare 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se il paziente non risponde alla terapia con liquidi per via endovenosa o all'aumento dell'apporto supplementare di <u>ossigeno</u>.</p> <p>Somministrare fino a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore. Non superare il totale massimo di 4 dosi se non si verificano miglioramenti clinici dei segni e sintomi di CRS oppure, in assenza di risposta alla seconda dose o alle dosi successive di tocilizumab, considerare misure alternative per il trattamento della sindrome della CRS</p>	Trattare secondo quanto indicato per la CRS di Grado 3 se non si riscontra alcun miglioramento entro 24 ore dall'inizio della somministrazione di tocilizumab
<p>Grado 3 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento aggressivo. Quantità di ossigeno richiesta pari o superiore al 40% di FiO₂, oppure</p>	Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.	Somministrare metilpredni solone alla dose di 1 mg/kg ev 2 volte al giorno, oppure una dose equivalente



Programma Trapianti
Clinica di Ematologia- SIMT



PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T

PT 310

Rev. 00 del
15.07.2021

Data di emissione
15.07.2021

<p>ipotensione che richiede un vasopressore ad alto dosaggio o più vasopressori, oppure tossicità d'organo di Grado 3, oppure transaminite di Grado 4.</p>		<p>di desametasone (es. 10 mgev ogni 6 ore). Continuare con la somministrazione di corticosteroidi fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi.</p> <p>In assenza di miglioramento, seguire le indicazioni per la CRS di Grado 4 (vedere sotto).</p>
<p>Grado 4 Sintomi potenzialmente letali. Esigenza di supporto ventilatorio o emodialisi veno-venosa continua, oppure tossicità d'organo di Grado 4 (transaminite esclusa).</p>	<p>Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.</p>	<p>Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone ev al giorno per 3 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra.</p> <p>Prendere in considerazione l'uso alternativo di altri immunosoppressori se le condizioni del paziente non migliorano oppure peggiorano.</p>



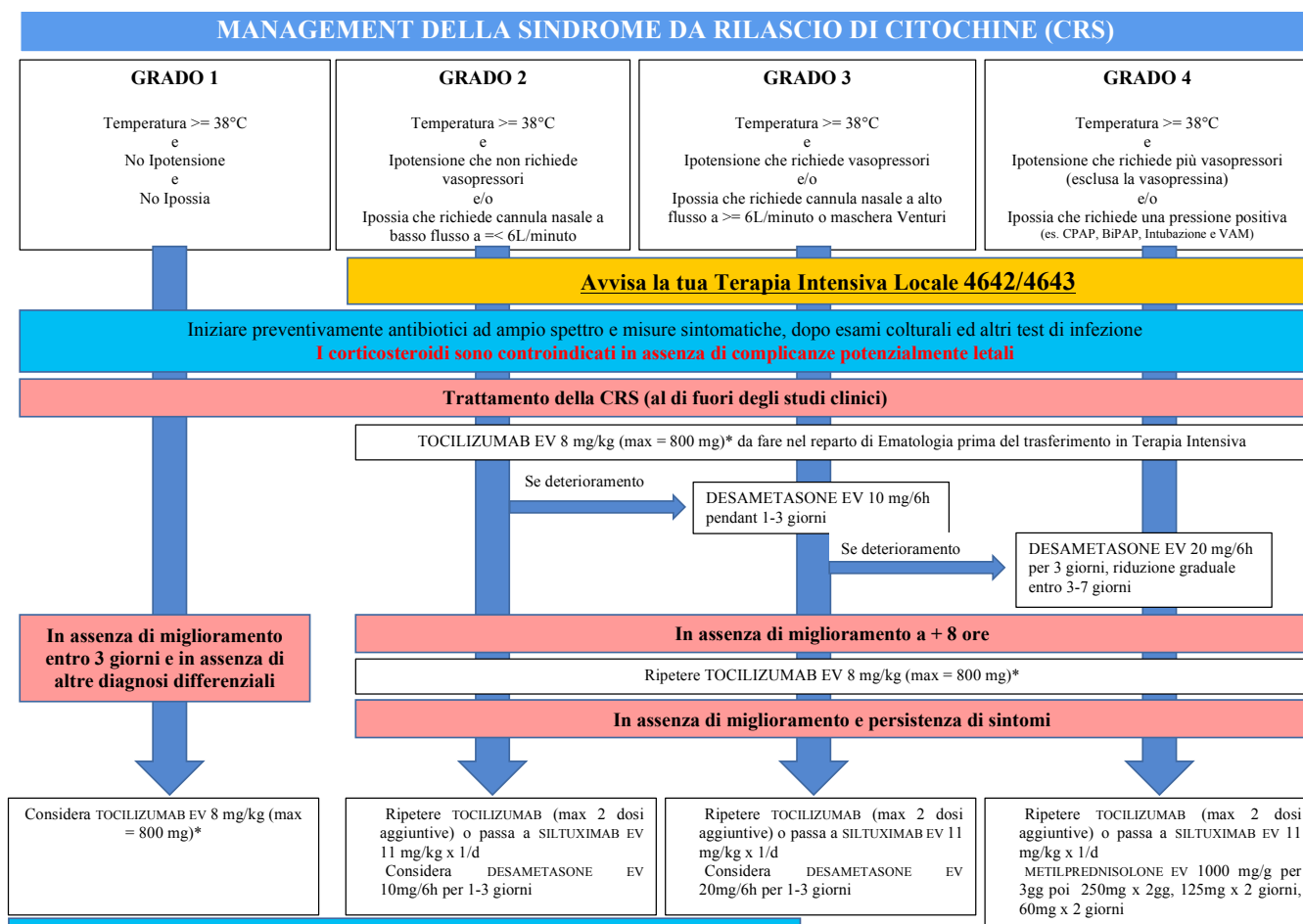
 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT	 PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
		Rev. 00 del 15.07.2021
		Data di emissione 15.07.2021

Figura n.1: Flow chart processo gestione CRS



UTILIZZO DEL TOCILIZUMAB (RoActemra)



Nome commerciale: RoActemra

Dose: 8 mg/kg e.v. (dose massima: 800mg)

Fiale: 20 mg/ml da 20 ml o 20 mg/ml da 10 ml

Infusione: infusione e.v. in 1 ora

Preparazione: da una sacca di Cloruro di Sodio 9mg/0l (0.9%) di 100 ml togliere il quantitativo di sodio cloruro corrispondente al volume di RoActemra concentrato necessario per la dose del paziente (per es. paziente di 70 kg quantità di farmaco pari a 560 mg volume di RoActemra concentrato da infondere 28 ml, volume di sodio cloruro da togliere dalla sacca 28 ml).

 Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT		PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T	PT 310
			Rev. 00 del 15.07.2021
			Data di emissione 15.07.2021

La quantità necessaria di farmaco concentrato deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml.

Per miscelare la soluzione capovolgere la sacca per infusione delicatamente per evitare la formazione di schiuma. **Il volume finale deve essere 100 ml.**

3. Allegato 3: Tossicità neurologica (ICANS)

PUNTEGGIO DI ENCEFALOPATIA (ICE) ASSOCIATO ALLE CELLULE IMMUNO EFFETTRICI PER LA VALUTAZIONE

TEST	POINT
<i>Orientamento:</i> orientamento all'anno, al mese, alla città, all'ospedale	4
<i>Denominazione:</i> capacità di nominare tre oggetti (es. tavolo, televisore, cuscino)	3
<i>Seguire comandi:</i> capacità di eseguire semplici comandi (es. "Sorridi" o "apri la bocca")	1
<i>Scrittura:</i> capacità di scrivere una frase standard (ad es. "Felice di avere una famiglia intorno")	1
<i>Attenzione:</i> capacità di contare all'indietro da 100 a 10	1

VALUTAZIONE DI CORNELL DEL DELIRIO PEDIATRICO (CAPD) PER VALUTARE L'ENCEFALOPATIA NEI BAMBINI <12 ANNI

	<i>Sempre</i>	<i>Spesso</i>	<i>Alcune volte</i>	<i>Raramente</i>	<i>Mai</i>
<i>Contatto visivo con il proprio caregiver</i>	0	1	2	3	4
<i>Azioni mirate</i>	0	1	2	3	4
<i>Consapevole dell'ambiente circostante</i>	0	1	2	3	4
<i>Inquieto</i>	4	3	2	1	0
<i>Inconsolabile</i>	4	3	2	1	0
<i>Poco attivo</i>	4	3	2	1	0
<i>Risposta lenta alle interazioni</i>	4	3	2	1	0
<i>Comunicare bisogni e desideri</i>	4	3	2	1	0



 <p>Programma Trapianti Clinica di Ematologia- SIMT</p>	 <p>PROTOCOLLO PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CAR T</p>	PT 310
		Rev. 00 del 15.07.2021
		Data di emissione 15.07.2021

Figura n.2: Flow chart gestione “tossicità neurologica”

