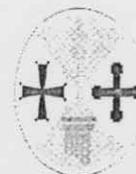




SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

**PERCORSO CLINICO-ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A
TERAPIA CON LINFOCITI GENETICAMENTE MODIFICATI (CAR-T)
- Kymriah (*tisagenlecleucel*) -**

Ed. 01 Rev.	00	
Data	12/05/2020	
Redazione	Direttore U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	Dr M. Martino
	Direttore U.O.C. Terapia Intensiva e Anestesia	Dr S. Macheda
	Direttore U.O.C. Neurologia	Dr L. Arcudi
	Direttore U.O.C Farmacia	Dr.ssa M. Altomonte
	Dirigente Medico U.O.C Centro Trapianti Midollo Osseo	Dr.ssa B. Loteta
	Dirigente Medico U.O.C Terapia Intensiva e Anestesia	Dr D. Labate
	Dirigente Medico U.O.C. Neurologia	Dr V. Dattola
	Coordinatore Infermieristico U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	A. Rossetti
	Infermiera U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	G. Cusumano
	Infermiera U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	L. Russo
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

INDICE

0. TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI.....	3
1. SCOPO.....	4
2. APPLICABILITA'.....	4
3. RESPONSABILITÀ.....	4
4. MODALITA' OPERATIVE.....	5
5. TISAGENLECLEUCEL.....	5
6. SELEZIONE DEL PAZIENTE	22
6.1 CAR-T IN AMBITO COMMERCIALE.....	22
6.1.2 ELEGGIBILITÀ DLBCL E LLAR/R.....	22
6.1.3 SCREENING.....	26
6.2 PROGRAMMAZIONE DELL'AFERESI.....	27
6.3 AFERESI: ESECUZIONE E SPEDIZIONE	27
6.4 PERIODO CHE VA DALL'AFERESI AL RICOVERO	28
6.4.1 PROGRAMMAZIONE CAR-T	28
6.5 MATERIALE FORMATIVO PER FARMACIA/LABORATORIO/CENTRO DI INFUSIONE	29
6.6 RICOVERO E DEGENZA IN REPARTO	34
6.7 INFUSIONE	35
6.7.1 FASE POST-INFUSIONE.....	36

TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

PO: Procedura operativa

R: Registrazione Qualità

A: Allegato

F: Flussi

IO: Istruzione operativa

CTMO: Centro Trapianti Midollo Osseo

DUO: Direzione reparto e Direzione del Programma Trapianto

SGQ: Sistema Gestione Qualità

QM: Quality Manager

LAB: Laboratori

CIF: Citoflorimetria

CI: Coordinatore infermieristico, Capo sala

BIM: Biologia Molecolare

LAB CSE: Laboratorio Processazione Cellule Staminali Ematopoietiche

UNI: Unità Intensiva

DHA: Day Hospital Ambulatori

UTI: Terapia Intensiva e Anestesia

FARM: Farmacia

INFDHA: Infermieri DHA

INFR: Infermieri Reparto

NEURO: Neurologia

CRS: Cytokine Release Syndrome

ICANS: Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

TLS: Tumor Lysis Syndrome

HLH: Linfoistocitosi Emofagotica

MAS: Macrophage Activated Syndrome

CTCT: CAR-T Cell Team

1. Scopo

La realizzazione di un percorso clinico assistenziale dedicato al paziente sottoposto a terapia con CAR-T cells ha lo scopo di offrire a questi pazienti un approccio integrato e di qualità per favorire: l'accessibilità ai servizi e alle prestazioni sanitarie, contenere e prevenire i rischi legati alla procedura, garantire risposte appropriate e tempestive alle complicanze post-infusione, migliorare gli aspetti comunicativi, informativi e educativi nei confronti dei pazienti, migliorare i flussi comunicativi all'interno del team e promuovere l'integrazione professionale e la multidisciplinarietà.

Il percorso del paziente sottoposto a terapia con CAR-T inizia nel momento in cui viene stabilita per il paziente l'indicazione e rimane in essere per tutta la durata del ricovero e per tutto il follow-up post trattamento in Day Hospital/Ambulatorio.

2. Applicabilità

La presente Linea Guida trova applicazione nell'organizzazione del percorso specifico del paziente sottoposto a terapia con CAR-T cells. I pazienti che vengono sottoposti a terapia con cellule immunoeffettrici geneticamente modificate (CAR-T) possono essere inclusi in studi clinici ovvero ricevere un prodotto cellulare all'interno di un programma compassionevole ovvero, infine, un prodotto per uso commerciale.

3. Responsabilità

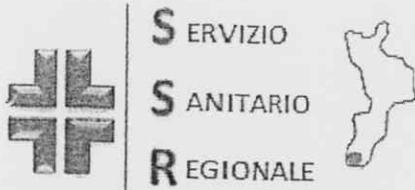
Le persone coinvolte in questo percorso sono molteplici: chiameremo CAR-T Cell-Team (CTCT) l'insieme di persone coinvolte per ciascuno studio/farmaco CAR-T.

Gli attori del percorso/processo e quindi i membri del CTCT, sono i seguenti:

- Direttore di UOC
- Programma Trapianto PT in tutte le sue unità funzionali: Unità Clinica, Processing e Collection (vedi organigramma del Programma Trapianto)
- Intensivisti
- Neurologi
- Farmacisti ospedalieri.

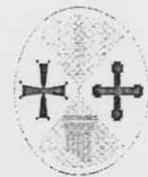
Le responsabilità della seguente procedura sono dell'SGQ per l'emissione, del DUO per l'approvazione e la corretta esecuzione operativa; le responsabilità sono di seguito descritte:

Attività	D	S	L	M	M	F	U	N	C	I	I
	U	G	A	U	D	A	T	E	I	N	N
	O	Q	B	I	H	R	I	U		F	F
					A	M		R		D	R
								O		H	
Organizzazione del percorso specifico del paziente sottoposto a terapia con CAR-T cells.	R	I	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	P	C	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	I			C	C	C			C	C	C
	C										
	Legenda: R responsabile, P partecipa all'attività, I informato, C controlla										



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

4. Modalità operative

La terapia cellulare con CAR-T è una nuova ed importantissima sfida per combattere malattie oncologiche. Rappresenta una terapia considerata breakthrough tanto che sia FDA sia EMA ne hanno dato approvazione con procedura privilegiata.

Le cellule CAR-T sono linfociti (più spesso autologhi) ingegnerizzati che esprimono, oltre al naturale T-cell receptor (TCR), un recettore (chimerico, appunto) rivolto verso uno o più antigeni tumorali. Dopo la produzione ex vivo ed espansione vengono reinfusi al paziente; proliferano quindi nel paziente ed uccidono la cellula tumorale. Questo processo avviene in modo HLA non ristretto, grazie alla modifica del TCR: questo fa sì che una via di immune escape (la downregolazione dell'HLA) sia eliminata.

Il TCR fisiologicamente riconosce l'antigene non self insieme all'HLA tramite la sua parte più esterna fatta dalle catene alfa e beta: sono catene Ig-like che determinano, tramite le sequenze variabili, la specificità e quindi la restrizione HLA. L'ingegnerizzazione consiste nel sostituire le catene alfa e beta con la porzione variabile di un anticorpo specifico per l'antigene di superficie contro cui si vuol dirigere il CAR-T. C'è poi una parte transmembrana e una parte intracellulare del TCR (sia naturale sia modificato): le generazioni di CAR-T variano proprio in base alla costruzione della porzione intracellulare del TCR modificato.

Possono essere reinfusi a dose singola o a "split dose" ma sempre dopo una chemioterapia immunoablattiva che ha lo scopo di aumentare la efficacia (elevando il livello di citochine infiammatorie) e di eliminare quelle popolazioni immunosoppressive tipo T-reg nel paziente.

Dopo la reinfusione e la conseguente espansione in vivo, possono persistere per mesi o anni. In genere si parte dalle cellule mononucleate del sangue periferico, come materiale di base per produrre le CAR-T, prelevate tramite aferesi. Quindi sono isolati i linfociti T che vengono transfettati con retrovirus modificati (gamma incompetente) o lentivirus o anche con trasposoni quindi agenti non virali.

Il presente percorso si applica alla infusione di CAR-T come prodotti per uso commerciale. Ai CAR-T si applica la vigente normativa sulla sperimentazione clinica nonché le procedure aziendali.

5. Tisagenlecleucel.

5.1 Tisagenlecleucel (KYMRIAH)

L'approvazione da parte di AIFA del prodotto commerciale tisagenlecleucel (KYMRIAH) è del 7 agosto 2019, la scheda EMA è visionabile al seguente link https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_it.pdf

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

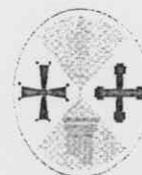
Descrizione generale



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

Kymriah è una terapia immunocellulare contenente tisagenlecleucel, cellule T autologhe geneticamente modificate ex vivo mediante un vettore lentivirale codificante un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19.

Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca di etilene vinil acetato (EVA) per infusione di Kymriah contiene la dispersione cellulare di tisagenlecleucel ad una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere un recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali CAR-positivo) (vedere paragrafo 4.2).

La concentrazione di cellule T vitali CAR-positivo dipende dall'indicazione e dal peso corporeo del paziente (per la leucemia linfoblastica acuta [LLA] a cellule B). La composizione cellulare e il numero finale di cellule variano tra i singoli lotti dei pazienti. Oltre a cellule T, potrebbero essere presenti cellule NK. Le informazioni quantitative riguardanti le cellule T vitali CAR-positivo/mL e le cellule totali nel prodotto sono riportate nella documentazione lotto-specifica che accompagna Kymriah.

1-3 sacche per infusione contenenti un totale di $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 cellule T vitali CAR-positivo.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 2,43 mg di sodio per mL e da 24,3 a 121,5 mg di sodio per dose. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da incolore a leggermente gialla.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

Kymriah è indicato per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
- Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

Posologia e modo di somministrazione

Kymriah deve essere somministrato in un centro clinico qualificato. La terapia deve essere iniziata sotto la direzione di e supervisionata da un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche maligne e istruito a somministrare e gestire pazienti trattati con Kymriah. Prima dell'infusione devono essere disponibili almeno quattro dosi di tocilizumab da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine e le apparecchiature di emergenza.

Kymriah è solo per uso autologo (vedere paragrafo 4.4). Di solito occorrono circa 3-4 settimane per la produzione e il rilascio di Kymriah.

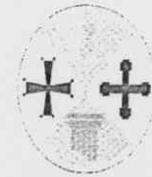
Posologia



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

Dosaggio per pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B

- Per pazienti fino a 50 kg: $0,2-5 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive/kg di peso corporeo.
- Per pazienti sopra i 50 kg: $0,1-2,5 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive (non basato sul peso).

Dosaggio per pazienti adulti con DLBCL

- $0,6-6 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive (non basato sul peso).

Condizionamento pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

Si raccomanda di somministrare la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione di Kymriah a meno che la conta dei globuli bianchi non sia ≤ 1.000 cellule/ μ L entro una settimana prima dell'infusione.

Si raccomanda di infondere Kymriah da 2 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. La disponibilità di Kymriah deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione. Se si verifica un ritardo superiore a 4 settimane tra il completamento della chemioterapia linfodepletiva e l'infusione e la conta dei globuli bianchi è > 1.000 cellule/ μ L, il paziente deve essere nuovamente trattato con chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere Kymriah.

LLA a cellule B

Il regime di chemioterapia linfodepletiva raccomandato è:

- Fludarabina (30 mg/m² al giorno per via endovenosa per 4 giorni) e ciclofosfamide (500 mg/m² al giorno per via endovenosa per 2 giorni iniziando contemporaneamente alla prima dose di fludarabina). Vedi riferimento protocollo chemioterapia linfodepletiva.

Se in precedenza il paziente ha avuto una cistite emorragica di Grado 4 con ciclofosfamide, o ha mostrato uno stato chemiorefrattario a un regime contenente ciclofosfamide somministrato poco prima della chemioterapia linfodepletiva, si deve utilizzare quanto segue:

- Citarabina (500 mg/m² al giorno per via endovenosa per 2 giorni) e etoposide (150 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni iniziando contemporaneamente alla prima dose di citarabina) Vedi riferimento protocollo chemioterapia linfodepletiva.

DLBCL

Il regime di chemioterapia linfodepletiva raccomandato è:

- Fludarabina (25 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni) e ciclofosfamide (250 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni iniziando contemporaneamente alla prima dose di fludarabina). Vedi riferimento protocollo chemioterapia linfodepletiva.

Se in precedenza il paziente ha avuto una cistite emorragica di Grado 4 con ciclofosfamide, o ha mostrato uno stato chemiorefrattario a un regime contenente ciclofosfamide somministrato poco prima della chemioterapia linfodepletiva, si deve utilizzare quanto segue:

- Bendamustina (90 mg/m² al giorno per via endovenosa per 2 giorni).

(Vedi riferimento protocollo chemioterapia linfodepletiva).

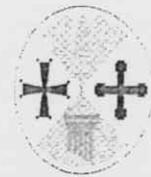
La chemioterapia linfodepletiva può essere omessa se la conta dei globuli bianchi di un paziente è ≤ 1.000 cellule/ μ L entro 1 settimana prima dell'infusione di Kymriah.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

Premedicazione

Per minimizzare le potenziali reazioni acute all'infusione, si raccomanda di premedicare i pazienti con paracetamolo e difenidramina o un altro antistaminico H1 entro circa 30-60 minuti prima dell'infusione di Kymriah. I corticosteroidi non devono essere mai utilizzati tranne che in caso di un'emergenza che metta a rischio la vita (vedere paragrafo 4.4).

Valutazione clinica prima dell'infusione

In alcuni gruppi di pazienti a rischio il trattamento con Kymriah deve essere rimandato (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio dopo infusione

-I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per i primi 10 giorni successivi all'infusione per segni e sintomi di potenziale sindrome da rilascio di citochine, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono considerare l'ospedalizzazione per i primi 10 giorni dopo l'infusione o ai primi segni/sintomi di sindrome da rilascio di citochine e/o eventi neurologici.

-Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.

-I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle vicinanze di un centro clinico qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

LLA a cellule B: Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni. DLBCL: La sicurezza e l'efficacia di Kymriah in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

LLA a cellule B: La sicurezza e l'efficacia di Kymriah non sono state stabilite in questa popolazione.

DLBCL: Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Pazienti sieropositivi per il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) o il virus

dell'immunodeficienza umana (HIV)

Non vi è esperienza in merito alla produzione di Kymriah per pazienti con un test positivo per HBV, HCV o HIV attivi. Pertanto, il materiale di leucoaferesi raccolto da questi pazienti non sarà accettato per la produzione di Kymriah.

Modo di somministrazione

Kymriah è solo per uso endovenoso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Kymriah devono pertanto adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione per l'infusione

Prima dell'infusione di Kymriah, si deve confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche essenziali riportate sulla/e sacca/sacche per infusione.

I tempi di scongelamento di Kymriah e di infusione devono essere coordinati. Fare riferimento al paragrafo 6.6 per i dettagli riguardanti l'ispezione e lo scongelamento della sacca per infusione. Il tempo di inizio dell'infusione deve essere confermato in anticipo e adeguato allo scongelamento, in modo tale che Kymriah sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Una volta scongelato e a temperatura ambiente (20°C-25°C), Kymriah deve essere infuso entro 30 minuti per mantenere la massima vitalità del prodotto, ad inclusione di eventuali interruzioni durante l'infusione.

Somministrazione

Kymriah deve essere somministrato come infusione endovenosa utilizzando una linea di infusione endovenosa senza lattice e senza filtro per leucodeplezione, a una velocità di flusso di circa 10-20 mL/minuto per gravità. Deve essere infuso l'intero contenuto di ogni sacca per infusione. Deve essere utilizzata una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per preparare la linea di infusione prima dell'infusione e per lavare la stessa dopo l'infusione. Quando l'intero volume di Kymriah è stato infuso, la sacca per infusione deve essere lavata con 10-30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) mediante retro-caricamento per assicurare che il maggior numero possibile di cellule sia infuso nel paziente.

Per le precauzioni speciali di smaltimento vedere paragrafo 6.6.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Motivi per posticipare il trattamento

A causa dei rischi associati al trattamento con Kymriah, l'infusione deve essere rimandata se un paziente presenta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

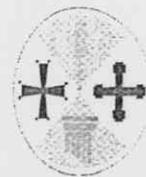
- Reazioni avverse gravi non risolte (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) da precedenti chemioterapie.
- Infezione attiva non controllata.
- Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease*, GVHD) attiva.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

-Significativo peggioramento clinico del *burden* di malattia nei pazienti con leucemia o linfoma dopo chemioterapia linfodepletiva.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto.

Leucemia o linfoma con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC)

L'esperienza di utilizzo di Kymriah in pazienti con leucemia e linfoma con coinvolgimento attivo del SNC è limitata. Pertanto, in queste popolazioni il rischio/beneficio di Kymriah non è stato stabilito.

Sindrome da rilascio di citochine

La sindrome da rilascio di citochine, inclusi eventi fatali o che mettono in pericolo la vita, è stata osservata frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8). In quasi tutti i casi, lo sviluppo della sindrome da rilascio di citochine si è verificato tra 1 e 10 giorni (insorgenza mediana 3 giorni) dopo l'infusione di Kymriah. Il tempo mediano alla risoluzione della sindrome da rilascio di citochine è stato di 7 giorni.

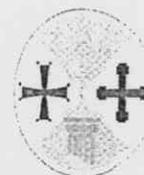
I sintomi della sindrome da rilascio di citochine possono includere febbre alta, rigidità, mialgia, artralgia, nausea, vomito, diarrea, diaforesi, eruzione cutanea, anoressia, affaticamento, mal di testa, ipotensione, encefalopatia, dispnea, tachipnea e ipossia. Sono state osservate reazioni avverse aggiuntive a livello di sistemi e organi, tra cui insufficienza cardiaca transitoria e aritmia, insufficienza renale, aspartato aminotransferasi (AST) elevata, alanina aminotransferasi (ALT) elevata e bilirubina elevata. In alcuni casi, contestualmente alla sindrome da rilascio di citochine, sono state riportate coagulazione intravascolare disseminata (DIC), con bassi livelli di fibrinogeno, sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), e linfocitopenia emofagocitica/sindrome da attivazione macrofagica (HLH/MAS). I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di questi eventi, inclusa la febbre.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B i fattori di rischio per la sindrome da rilascio di citochine grave sono: elevato *burden* di malattia pre-infusione, *burden* di malattia non controllato o accelerato dopo chemioterapia linfodepletiva, infezione attiva e insorgenza precoce di febbre o sindrome da rilascio di citochine dopo infusione di Kymriah. Nei pazienti adulti con DLBCL i fattori di rischio per lo sviluppo di sindrome da rilascio di citochine grave non sono noti.

Per tutte le indicazioni, deve essere fornito un appropriato trattamento profilattico e terapeutico per le infezioni e deve essere garantita la risoluzione completa di qualsiasi infezione esistente. Le infezioni possono verificarsi anche durante la sindrome da rilascio di citochine e possono aumentare il rischio di un evento fatale.

Gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Kymriah

La sindrome da rilascio di citochine è gestita esclusivamente in base alla presentazione clinica e in accordo con l'algoritmo di gestione della sindrome da rilascio di citochine fornito in Tabella 1. Per la gestione della sindrome da rilascio di citochine moderata o grave associata a Kymriah è stata somministrata una terapia basata su anti IL-6 come tocilizumab e almeno quattro dosi di tocilizumab devono essere disponibili sul posto per la somministrazione prima dell'infusione di Kymriah.



Corticosteroidi possono essere somministrati in caso di emergenze che mettano a rischio la vita. Tisagenlecleucel continua ad espandersi e a persistere dopo la somministrazione di tocilizumab e corticosteroidi. I pazienti con disfunzione cardiaca clinicamente significativa devono essere gestiti secondo gli standard di terapia intensiva e devono essere prese in considerazione misure come l'ecocardiografia. Antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF) non sono raccomandati per la gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Kymriah.

Tabella 1
Algoritmo di gestione della sindrome da rilascio di citochine

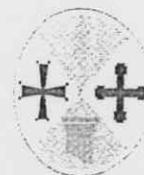
Gravità della sindrome da rilascio di citochine	Gestione
<p>Sindrome prodromica: Febbre bassa, affaticamento, anoressia</p>	<p>Osservare di persona; escludere un'infezione; somministrare antibiotici secondo le linee guida locali in caso di neutropenia; fornire supporto alla sintomatologia.</p>
<p>Sindrome da rilascio di citochine che richiede un intervento lieve – uno o più dei seguenti: –Febbre alta –Ipossia –Lieve ipotensione</p>	<p>Somministrare antipiretici, ossigeno, liquidi per via endovenosa e/o vasopressori a basse dosi secondo necessità.</p>
<p>Sindrome da rilascio di citochine che richiede un intervento da moderato ad aggressivo – uno o più dei seguenti: –Instabilità emodinamica nonostante somministrazione di fluidi per via endovenosa e di vasopressori Peggioramento della sofferenza respiratoria, ad inclusione di infiltrati polmonari, aumento del fabbisogno di ossigeno incluso ossigeno ad alto flusso e/o necessità di ventilazione meccanica –Rapido deterioramento clinico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare vasopressori a dosi elevate o multipli, ossigeno, ventilazione meccanica e/o altre cure di supporto secondo necessità. • Somministrare tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Peso del paziente inferiore a 30 kg: 12 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora - Peso del paziente ≥ 30 kg: 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (dose massima 800 mg) <p>In assenza di miglioramento clinico, ripetere il trattamento con tocilizumab secondo necessità a un intervallo minimo di 8 ore.</p> <p>In assenza di risposta alla seconda dose di tocilizumab, considerare una terza dose di tocilizumab o adottare misure alternative per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine.</p> <p>Limitare a un totale massimo di 4 dosi di tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In assenza di miglioramento clinico entro 12-18 ore dalla prima dose di tocilizumab, o peggioramento in qualsiasi momento,



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

	somministrare 2 mg/kg di metilprednisolone come dose iniziale, poi 2 mg/kg al giorno fino a quando vasopressori e ossigeno ad alto flusso non sono più necessari, quindi ridurre gradualmente.
--	--

Reazioni avverse neurologiche

Eventi neurologici, in particolare encefalopatia, stato confusionale o delirio, si verificano frequentemente con Kymriah e possono essere severi o mettere a rischio la vita (vedere paragrafo 4.8). Altre manifestazioni includono crisi epilettiche, afasia e disturbi del linguaggio. La maggior parte degli eventi neurologici si sono verificati entro 8 settimane dopo l'infusione di Kymriah e sono stati transitori. Il tempo mediano di insorgenza di eventi neurologici è stato di 7 giorni nella LLA a cellule B e nel DLBCL. Il tempo mediano di risoluzione è stato di 7 giorni nella LLA a cellule B e di 12 giorni nel DLBCL. Gli eventi neurologici possono essere concomitanti con la sindrome da rilascio di citochine, possono manifestarsi in seguito alla risoluzione della sindrome da rilascio di citochine o in assenza della sindrome da rilascio di citochine.

I pazienti devono essere monitorati per eventi neurologici. In caso di eventi neurologici, i pazienti devono essere sottoposti a esami diagnostici e gestiti in base alla patofisiologia di base e in accordo con gli standard di cura locali.

Infezioni e neutropenia febbrile

I pazienti con infezioni attive non controllate non devono iniziare il trattamento con Kymriah fino a quando l'infezione non viene risolta. Prima dell'infusione di Kymriah, la profilassi dell'infezione deve seguire linee guida standard basate sul grado di immunosoppressione precedente.

Infezioni gravi, incluse infezioni che mettono a rischio la vita o fatali, si sono verificate frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati in modo appropriato. Se opportuno, deve essere somministrata una profilassi antibiotica e devono essere impiegati test di controllo prima e durante il trattamento con Kymriah. Le infezioni sono note per complicare il corso e la gestione di una sindrome da rilascio di citochine concomitante.

Neutropenia febbrile è stata osservata frequentemente dopo l'infusione di Kymriah (vedere paragrafo 4.8) e può essere concomitante con la sindrome da rilascio di citochine. In caso di neutropenia febbrile, l'infezione deve essere valutata e gestita in modo appropriato con antibiotici ad ampio spettro, fluidi e altre terapie di supporto, come da indicazione medica.

Nei pazienti che raggiungono una completa remissione dopo Kymriah, i conseguenti bassi livelli di immunoglobuline possono aumentare il rischio di infezioni. Deve essere prestata attenzione ai segni e sintomi di infezione in base all'età e a linee guida standard specifiche.

Citopenie prolungate

Dopo l'infusione di Kymriah i pazienti possono continuare a manifestare citopenie per diverse settimane e devono essere gestiti secondo linee guida standard. La maggioranza dei pazienti che aveva citopenia al giorno 28 dopo il trattamento con

Kymriah ha avuto riduzione al Grado 2 o inferiore entro tre mesi dopo il trattamento. Neutropenia prolungata è stata associata ad un aumentato rischio di infezione. Fattori di crescita mieloide, in particolare il fattore di stimolazione delle colonie di macrofagi granulociti (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), hanno il potenziale di peggiorare i sintomi della sindrome da rilascio di citochine e non sono raccomandati nelle prime 3 settimane dopo l'infusione di Kymriah o fino a quando la sindrome da rilascio di citochine non si è risolta.

Tumori maligni secondari

I pazienti trattati con Kymriah possono sviluppare tumori maligni secondari o recidiva del loro cancro. Devono essere monitorati per tutta la vita per tumori maligni secondari. Nel caso di tumore maligno secondario, l'azienda deve essere contattata per ottenere istruzioni in merito alla raccolta di campioni per i test.

Ipogammaglobulinemia

Ipogammaglobulinemia e agammaglobulinemia possono verificarsi in pazienti con una remissione completa dopo infusione di Kymriah. I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati dopo il trattamento con Kymriah. Nei pazienti con bassi livelli di immunoglobuline devono essere prese misure preventive come precauzioni per le infezioni, profilassi antibiotica e trasfusione di immunoglobuline in base all'età e a linee guida standard.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Kymriah non è stata studiata. Non è raccomandata la vaccinazione con vaccini virali vivi per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Kymriah e fino al recupero immunitario dopo il trattamento con Kymriah (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da lisi tumorale (Tumour lysis syndrome, TLS)

Occasionalmente è stata osservata TLS, che può essere severa. Per minimizzare il rischio di TLS, i pazienti con acido urico elevato e alto *burden* di malattia devono ricevere allopurinolo, o una profilassi alternativa, prima dell'infusione di Kymriah. Segni e sintomi di TLS devono essere monitorati e gli eventi gestiti secondo le linee guida standard.

Malattia concomitante

I pazienti con storia di patologia del SNC in fase attiva o inadeguata funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca sono stati esclusi dagli studi. Questi pazienti sono verosimilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e richiedono particolare attenzione.

Precedente trapianto di midollo osseo

Non è raccomandato che i pazienti ricevano Kymriah nei 4 mesi successivi al trapianto allogenico di cellule staminali (stem cell transplant, SCT) a causa del potenziale rischio di Kymriah di peggiorare la GVHD. La leucoferesi per la produzione di Kymriah deve essere eseguita almeno 12 settimane dopo SCT allogenico.

Riattivazione dell'HBV

La riattivazione dell'HBV, in alcuni casi con conseguente epatite fulminante, insufficienza epatica e morte, può verificarsi in pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B.

Attualmente non vi è esperienza in merito alla produzione di Kymriah per pazienti risultati positivi al test per l'HBV, l'HCV e l'HIV.

Lo screening per HBV, HCV e HIV deve essere eseguito in accordo con le linee guida cliniche prima della raccolta delle cellule per la produzione.

Precedente trattamento con terapia anti-CD19

L'esperienza con Kymriah in pazienti esposti a precedente terapia anti-CD19 è limitata. Kymriah non è raccomandato nel paziente con recidiva di leucemia CD19-negativa dopo precedente terapia anti-CD19.

Interferenze con i test sierologici

A causa di limitate brevi identità di informazioni genetiche tra il vettore lentivirale utilizzato per produrre Kymriah e l'HIV, alcuni test commerciali per l'HIV basati sull'amplificazione di acidi nucleici (*nucleic acid tests*, NAT) possono dare un risultato falso positivo.

Contenuto di sodio e potassio

Questo medicinale contiene da 24,3 a 121,5 mg di sodio per dose, equivalenti allo 1 - 6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Contenuto di destrano 40 e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene 10 mg di destrano 40 e 82,5 mg di dimetilsolfossido (DMSO) per mL. È noto che ciascuno di questi eccipienti possa causare una reazione anafilattica dopo somministrazione parenterale. I pazienti non precedentemente esposti a destrano e DMSO devono essere osservati attentamente durante i primi minuti del periodo di infusione.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacocinetica o farmacodinamica con tisagenlecleucel. La somministrazione concomitante di agenti noti per inibire la funzione delle cellule T non è stata formalmente studiata. La somministrazione di steroidi a basse dosi secondo l'algoritmo di trattamento della sindrome da rilascio di citochine non influenza l'espansione e la persistenza delle cellule CAR-T. La somministrazione concomitante di agenti noti per stimolare la funzione delle cellule T non è stata studiata e gli effetti non sono noti.

Vaccini vivi

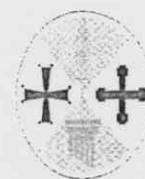
La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Kymriah non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini virali vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

trattamento con Kymriah e fino al recupero immunitario dopo il trattamento con Kymriah.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Per le donne in età fertile lo stato di gravidanza deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Kymriah.

Vedere le informazioni sulla prescrizione della chemioterapia linfodepletiva per informazioni sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci per i pazienti che ricevono chemioterapia linfodepletiva.

I dati di esposizione sono insufficienti per fornire una raccomandazione sulla durata della contraccezione dopo trattamento con Kymriah.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Kymriah in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sugli animali con Kymriah per valutare se possa causare danno fetale quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se Kymriah possa essere trasferito al feto attraverso la placenta e possa causare tossicità fetale inclusa linfocitopenia delle cellule B. Kymriah non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le donne in gravidanza devono essere avvisate dei potenziali rischi per il feto. Una gravidanza dopo la terapia con Kymriah deve essere discussa con il medico curante. Le donne in gravidanza che hanno ricevuto Kymriah possono avere ipogammaglobulinemia. È necessario valutare i livelli di immunoglobuline nei neonati di madri trattate con Kymriah.

Allattamento

Non è noto se le cellule di Kymriah siano escrete nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Le donne che allattano al seno devono essere informate del potenziale rischio per il lattante.

Dopo la somministrazione di Kymriah, l'allattamento con latte materno deve essere discusso con il medico curante.

Fertilità

Non vi sono dati relativi all'effetto di Kymriah sulla fertilità. Gli effetti di Kymriah sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi sugli animali.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kymriah compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa dei potenziali eventi neurologici, incluso stato mentale alterato o crisi epilettiche, i pazienti che ricevono Kymriah sono a rischio di alterazione o diminuzione dello stato di coscienza o coordinazione nelle 8 settimane successive all'infusione.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

LLA a cellule B

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state sindrome da rilascio di citochine (77%), infezioni (65%), ipogammaglobulinemia (47%), piressia (40%) e diminuzione dell'appetito (39%).

Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nell'88% dei pazienti. La reazione avversa non ematologica di Grado 3 e 4 più comune è stata la sindrome da rilascio di citochine (47%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio di Grado 3 e 4 più comuni sono state diminuzione dei globuli bianchi (99%), diminuzione dei neutrofili (95%), diminuzione dei linfociti (95%), diminuzione delle piastrine (77%) e diminuzione dell'emoglobina (53%).

Le reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state osservate più spesso nell'arco delle prime 8 settimane post-infusione (83% dei pazienti) piuttosto che successivamente alle prime 8 settimane post-infusione (46% dei pazienti).

DLBCL

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state riscontrate in 111 pazienti infusi con Kymriah in uno studio multicentrico internazionale, ovvero lo studio clinico registrativo in corso CCTL019C2201.

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state sindrome da rilascio di citochine (58%), infezioni (54%), piressia (35%), diarrea (32%), nausea (29%) ipotensione (26%) e affaticamento (26%).

Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nell'89% dei pazienti. Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 e 4 più comuni sono state infezioni (32%) e sindrome da rilascio da citochine (22%).

Le anomalie ematologiche di laboratorio di Grado 3 e 4 più comuni (>25%) sono state diminuzione della conta dei linfociti (95%), diminuzione della conta dei neutrofili (81%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (77%), diminuzione dell'emoglobina (59%) e diminuzione della conta piastrinica (55%).

Le reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state osservate più spesso nell'arco delle prime 8 settimane post-infusione (85%) piuttosto che successivamente alle prime 8 settimane post-infusione (49%).

Elenco riepilogativo delle reazioni avverse al medicinale

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state riscontrate in 75 e 111 pazienti negli studi clinici multicentrici registrati in corso (CCTL019B2202 e CCTL019C2201). Le reazioni avverse al medicinale riscontrate in questi studi clinici (Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna gruppo di frequenza, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine decrescente di gravità.

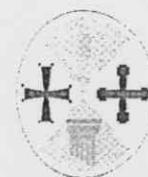


Tabella 2

Reazioni avverse al medicinale osservate negli studi clinici

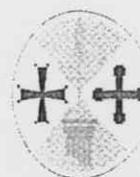
Reazione avversa al medicinale (classificazione per sistemi e organi MedDRA)	Studi B2202 (N=75) + C2201 (N=111)	
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
Infezioni ed infestazioni ^{a)}	Infezioni - agente patogeno non specificato Infezioni virali Infezioni batteriche Infezioni fungine	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile Leucopenia Linfopenia Anemia Trombocitopenia	Coagulazione intravascolare disseminata Coagulopatia Istiocitosi ematofagica Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine Ipogammaglobulinemia ^{b)}	Malattia del trapianto contro l'ospite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito Ipokaliemia Ipofosfatemia Ipoproteinemia Ipoalbuminemia Iperuricemia Iperglicemia	Sovraccarico di liquidi Ipermagnesiemia Iponatriemia Iperfosfatemia Sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Delirium ^{c)} Ansia Disturbo del sonno ^{d)}	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa ^{e)} Encefalopatia ^{f)} Capogiro	Tremore Neuropatia periferica ^{g)} Disturbi della parola ^{h)} Crisi convulsive ⁱ⁾ Emorragia cerebrale ^{**} Nevralgia Infarto cerebrale ischemico
Patologie cardiache	Tachicardia ^{j)}	Insufficienza cardiaca ^{k)} Aritmia ^{l)} Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Ipotensione Ipertensione	Sindrome da perdita capillare Rossore



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

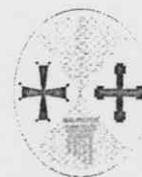
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ^{m)} Ipossia Dispnea Edema polmonare Versamento della pleura Tachipnea	Epistassi Infiltrazione polmonare
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito Stipsi Dolore addominale ^{o)}	Bocca secca Emorragia dalla bocca Stomatite Distensione dell'addome Ascite Sindrome del compartimento addominale
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^{p)}	Prurito Eritema Sudorazioni notturne Peteccie Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Mialgia Artralgia	
Patologie renali e urinarie	Danno renale acuto	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Stanchezza Edema ^{r)} Dolore ^{s)} Brividi	Astenia Malattia simil-influenzale Sindrome da disfunzione multiorgano
Esami diagnostici	Emoglobina diminuita* Conta dei linfociti diminuita* Conta dei globuli bianchi diminuita* Conta dei neutrofili diminuita* Conta piastrinica diminuita* Aspartato amino transferasi aumentata Alanina amino transferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata	Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato Fibrinogeno ematico diminuito Ferritina sierica aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata D-dimero della fibrina aumentato Tempo di protrombina prolungato



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

	Rapporto normalizzato internazionale aumentato Peso diminuito	
<p>a) Le infezioni e le infestazioni presentate riflettono termini di gruppo ad alto livello.</p> <p>b) Ipogammaglobulinemia include immunoglobuline diminuite, immunoglobulina A ematica diminuita, immunoglobulina G ematica diminuita, immunoglobulina M ematica diminuita, immunodeficienza comune variabile e ipogammaglobulinemia.</p> <p>c) Delirium include agitazione, delirium, allucinazione, allucinazione visiva, irritabilità e irrequietezza.</p> <p>d) Disturbi del sonno include disturbi del sonno, insonnia e incubi.</p> <p>e) Mal di testa include mal di testa ed emicrania.</p> <p>f) Encefalopatia include riduzione del livello di coscienza, alterazioni dello stato mentale, automatismo, disturbo cognitivo, stato confusionale, alterazione dell'attenzione, encefalopatia, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, sonnolenza, letargia, compromissione della memoria, encefalopatia metabolica e pensiero anormale.</p> <p>g) Neuropatia periferica include parestesia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia periferica, iperestesia e ipoestesia.</p> <p>h) Disturbi della parola include disturbi della parola, disartria e afasia.</p> <p>i) Crisi convulsive include crisi convulsive, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate e stato epilettico.</p> <p>j) Tachicardia include tachicardia sinusale e tachicardia.</p> <p>k) Insufficienza cardiaca include insufficienza cardiaca, disfunzione del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione del ventricolo destro.</p> <p>l) Aritmia include fibrillazione atriale e tachicardia sopraventricolare.</p> <p>m) Tosse include tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.</p> <p>n) Dispnea include dispnea, dispnea da sforzo, sofferenza respiratoria e insufficienza respiratoria.</p> <p>o) Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore e fastidio addominale.</p> <p>p) Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e eruzione cutanea pruriginosa.</p> <p>q) Danno renale acuto include danno renale acuto, anuria, azotemia, creatinina ematica aumentata, insufficienza renale, disfunzione tubulare renale e necrosi tubulare renale.</p> <p>r) Edema include edema periferico, edema generalizzato, edema localizzato ed edema</p>		

della faccia.

s) Dolore include dolore e dolore a un arto.

* La frequenza è basata su valori di laboratorio. I pazienti sono stati contati solo per il grado più grave osservato post-basale.

** Con riportate sequele di edema cerebrale secondario.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Negli studi clinici in corso in pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B (N=75), sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nel 77% dei pazienti (il 47% con Grado 3 o 4). Due decessi si sono verificati entro 30 giorni dall'infusione di Kymriah: un paziente è morto con sindrome da rilascio di citochine e leucemia progressiva e il secondo paziente aveva sindrome da rilascio di citochine in risoluzione con sindrome del compartimento addominale, coagulopatia e insufficienza renale quando si è verificato il decesso a causa di una emorragia intracranica.

Nello studio clinico in corso in pazienti con DLBCL (N=111), la sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nel 58% dei pazienti (il 22% con Grado 3 o 4).

La sindrome da rilascio di citochine è stata classificata in base alla scala Penn come segue: Grado 1: reazioni lievi, ad esempio reazioni che richiedono cure di supporto; Grado 2: reazioni moderate, ad esempio reazioni che richiedono terapie per via endovenosa; Grado 3: reazioni severe, ad esempio reazioni che richiedono vasopressori a basse dosi o ossigeno supplementare; Grado 4: reazioni che mettono a rischio la vita, ad esempio quelle che richiedono vasopressori ad alte dosi o intubazione; Grado 5: decesso.

Per la gestione clinica della sindrome da rilascio di citochine vedere il paragrafo 4.4 e la Tabella 1.

Neutropenia febbrile e infezioni

Neutropenia febbrile severa (Grado 3 o 4) è stata osservata nel 36% dei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B e nel 15% dei pazienti con DLBCL. Per la gestione della neutropenia febbrile prima e dopo l'infusione di Kymriah vedere il paragrafo 4.4.

Nei pazienti con LLA a cellule B, infezioni severe (Grado 3 e superiore), che possono mettere a rischio la vita o fatali, si sono verificate nel 44% dei pazienti dopo l'infusione di Kymriah. L'incidenza complessiva (tutti i gradi) è stata del 65% (49% non specificate, 32% virali, 24% batteriche e 15% fungine) (vedere paragrafo 4.4). Il 43% dei pazienti ha avuto un'infezione di qualsiasi tipo nell'arco delle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah.

Nei pazienti con DLBCL, infezioni severe (Grado 3 e superiore), che possono essere mettere a rischio la vita o fatali, si sono verificate nel 32% dei pazienti. L'incidenza complessiva (tutti i gradi) è stata del 54% (44% non specificate, 10% batteriche, 10% fungine e 8% virali) (vedere paragrafo 4.4). Il 34% dei pazienti ha avuto un'infezione di qualsiasi tipo nell'arco delle 8 settimane.

Citopenie prolungate

Le citopenie sono molto comuni in terapia con Kymriah.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, sono state riportate citopenie di Grado 3 e 4 non risolte entro il giorno 28 sulla base di risultati di laboratorio e includevano leucopenia (55%), neutropenia (53%), linfopenia (43%), trombocitopenia (41%) e anemia (12%).

Nei pazienti adulti con DLBCL, sono state riportate citopenie di Grado 3 e 4 non risolte entro il giorno 28 sulla base di risultati di laboratorio e includevano trombocitopenia (41%), linfopenia (28%), neutropenia (24%), leucopenia (21%) e anemia (14%).

Reazioni avverse neurologiche

La maggior parte degli eventi neurologici si sono verificati nelle 8 settimane successive all'infusione e sono stati transitori.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B, manifestazioni di encefalopatia e/o delirium si sono verificate nel 40% dei pazienti (il 13% erano di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah. Nei pazienti con DLBCL, manifestazioni di encefalopatia e/o delirium si sono verificate nel 21% dei pazienti (il 12% erano di Grado 3 o 4) nelle 8 settimane successive all'infusione di Kymriah.

Ipogammaglobulinemia

Ipogammaglobulinemia è stata riportata nel 47% dei pazienti trattati con Kymriah per LLA r/r e nel 14% dei pazienti con DLBCL r/r.

Le donne in gravidanza che hanno ricevuto Kymriah possono avere ipogammaglobulinemia. I livelli di immunoglobuline devono essere valutati nei neonati di madri trattate con Kymriah.

Immunogenicità

Negli studi clinici, l'immunogenicità umorale di tisagenlecleucel è stata misurata mediante la determinazione degli anticorpi anti-CAR19 murino (anti-mCAR19) nel siero pre- e post-somministrazione. La maggior parte dei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA (B2202 e B2205J, 84,6%) e adulti con DLBCL (C2201, 91,4%) è risultata positiva per gli anticorpi anti-mCAR19 pre-dose.

Anticorpi anti-mCAR19 indotti dal trattamento sono stati rilevati nel 34,6% dei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA e nel 5% dei pazienti adulti con DLBCL. Anticorpi preesistenti e indotti dal trattamento non sono stati associati ad un impatto sulla risposta clinica né hanno avuto un impatto sull'espansione e la persistenza di tisagenlecleucel. Non c'è evidenza che la presenza di anticorpi anti-mCAR19 preesistenti e indotti dal trattamento influenzi la sicurezza o l'efficacia di Kymriah.

Risposte di immunogenicità delle cellule T non sono state osservate nei pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B e nei pazienti adulti con DLBCL r/r.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale 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 riportato nell'allegato V.

Sovradosaggio

Non applicabile

6. Selezione del paziente

Il primo step consiste nell'effettuazione di un colloquio e di una visita medica preliminare effettuata dal medico DHA. Il colloquio avviene in una stanza adeguata, in presenza del medico e dell'infermiere; è di tipo confidenziale e permette un primo approccio per la valutazione clinica del paziente e la firma dei consensi previsti. Nel corso di tale incontro il paziente viene valutato per gli accessi venosi e gli vengono esposti i tempi, le modalità e i possibili effetti collaterali della procedura come previsto da procedura.

6.1 CAR-T in ambito commerciale

Le indicazioni sono presenti nelle schede AIFA – "Scheda registrazione paziente, eleggibilità e dati clinici tisagenlecleucel DLBCL_r per uso CAR-T" e "Scheda registrazione paziente, eleggibilità e dati clinici tisagenlecleucel LLA per uso CAR-T").

6.1.2 Eleggibilità DLBCL e LLAr/r

1) Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, in età $\geq 18 \leq 70$ aa

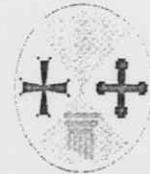
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
<p>La sicurezza e l'efficacia di Kymriah in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Kymriah non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.</p> <p>I pazienti con storia di patologia del sistema nervoso centrale in fase attiva o inadeguata funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca sono stati esclusi dagli studi.</p> <p>I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto.</p>			
E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B NOS	
		Linfoma a grandi cellule B ricco in istiociti/cellule T	
		Linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule B (leg type)	NON ELEGGIBILE
		Linfoma a grandi cellule B del mediastino	NON ELEGGIBILE
		Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV+	NON ELEGGIBILE
		Linfoma aggressivo evoluto da LLC (i.e. Sindrome di Richter)	NON ELEGGIBILE
		Linfoma di Burkitt	NON ELEGGIBILE
		Altro	NON ELEGGIBILE
E	Stato di malattia	DLBCL refrattario	
		DLBCL in recidiva	
		Altro	NON ELEGGIBILE
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

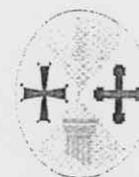
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		I E	
		II	
		II E	
		II bulky	
		III	
		IV	
O	Punteggio IPI	0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	
E	Performance Status (ECOG)	0	
		1	
		2	NON ELEGGIBILE
		3	NON ELEGGIBILE
		4	NON ELEGGIBILE
E	Aspettativa di vita \geq 12 settimane	Si	
		No	NON ELEGGIBILE
E	Numero di linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendano rituximab e antracicline)	1	NON ELEGGIBILE
		2	
		3	
		\geq 4	
E	Recidiva dopo ASCT	Si	
		No	Non eleggibile se risposto "Si" alla domanda "Paziente candidabile ad ASCT"
E	Paziente candidabile ad ASCT	Si	Non eleggibile se risposto "No" alla domanda "Recidiva dopo ASCT"
		No	
O	Paziente non candidabile ad ASCT per una delle seguenti motivazioni	Età/Comorbidità	Si apre solo se risposto "No" alla domanda "Paziente eleggibile ad ASCT"
		Controindicazioni al regime di condizionamento	
		Mancata risposta alla terapia di salvataggio	
		Altro	
E	Precedente alloSCT?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
O	Precedente terapia anti-CD19	Si	
		No	
E	Persistente espressione di CD19 dopo trattamento con anti- CD19	Si	Si apre solo se risposto "Si" alla domanda precedente
		No	NON ELEGGIBILE



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

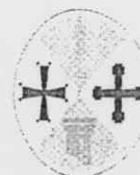
E	Paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivo?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
		Non valutato	NON ELEGGIBILE
E	Malattia con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) o presenza di disturbi neurologici infiammatori o autoimmuni (ad esempio sindrome di Guillain-Barrè, sclerosi laterale amiotrofica) o altre patologie del SNC (demenza, patologie cerebrovascolari, malattie cerebellari, epilessia)?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
E	Paziente con storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
E	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina \geq 60 ml/min)?	Si	
		No	NON ELEGGIBILE
E	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT \leq 2,5 volte il limite superiore normale per età, bilirubina \leq 1,5 mg/dl o \leq 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)?	Si	
		No	NON ELEGGIBILE
E	Paziente con frazione di eiezione < 50%, con versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, con storia di infarto del miocardio, angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
E	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea di grado \leq 1, saturazione di O ₂ > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)?	Si	
		No	NON ELEGGIBILE
E	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili \geq 1.000/mm ³ , conta assoluta di linfociti \geq 300/mm ³ , piastrine \geq 75.000/mm ³ , emoglobina > 8 g/dl)?	Si	
		No	NON ELEGGIBILE
E	Pazienti con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
	Il clinico ha preso visione di quanto	Si	



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

E riportato in RCP ai paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 (Posologia e modo di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	No	NON ELEGGIBILE
--	----	----------------

2) Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

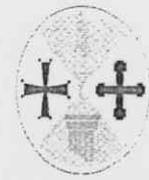
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)		
<p>Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatriche di età inferiore ai 3 anni. La sicurezza e l'efficacia di Kymriah non sono state stabilite nella popolazione anziana. Kymriah non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.</p> <p>I pazienti con storia di patologia del sistema nervoso centrale in fase attiva o inadeguata funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca sono stati esclusi dagli studi. Questi pazienti sono verosimilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse e richiedono particolare attenzione.</p> <p>I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto.</p>		
O Diagnosi	LLA a cellule B refrattaria LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva LLA a cellule B in recidiva post-trapianto	
O Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	
O Presenza di caratteristiche genetiche ad alto rischio	Cromosoma Ph+ Riarrangiamento coinvolgente MLL/KMT2A Ipoploidia Cariotipo complesso Altro Nessuna	
E LLA a cellule B Cromosoma Ph+	<p>Con fallimento di almeno 2 linee di terapia con TKI</p> <p>Con intolleranza a TKI</p> <p>Con controindicazioni a TKI</p> <p>Altro</p>	<p>Si apre solo se Ph+</p> <p>NON ELEGGIBILE solo se selezionato "LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva"</p>
O Numero di linee di terapia sistemica	2 3 ≥4	
E Data alloSCT	gg/mm/aaaa	Si apre solo se risposto SI alla domanda "Recidiva dopo alloSCT". NON ELEGGIBILE se < 4 mesi
O Precedente terapia anti-CD19	Si (Specificare) No	
E Persistente espressione di CD19 (citofluorimetria midollo o sangue periferico) dopo precedente trattamento con anti- CD19	Si No	<p>Si apre solo se risposto "Si" alla domanda "Precedente terapia anti-CD19"?</p> <p>NON ELEGGIBILE</p>



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

E	% Blasti midollari	...	Valore numerico. NON ELEGGIBILE se <5
E	Performance status (Karnofsky pazienti ≥16 anni, Lansky età <16 anni)	...	Valore numerico. NON ELEGGIBILE se <50
E	Paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivi?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
		Non valutato	NON ELEGGIBILE
E	Malattia con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) definito come CNS-3 secondo le Linee Guida NCCN?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 (Posologia e modo di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	Si	
		No	NON ELEGGIBILE

6.1.3 Screening

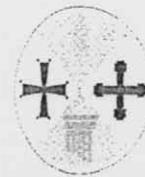
Si effettuano gli esami per lo screening del paziente candidato alla linfocitoferesi con tempistica adeguata in base alla data di slot ricevuta e tutto il CTCT viene informato dell'esito positivo dello screening PRIMA che il paziente vada a fare l'AFERESI.

Una volta completato lo screening del paziente il Medico dell'Aferesi valuta il paziente. Gli esami permetteranno la formulazione del giudizio di idoneità. Gli esami sono i seguenti:

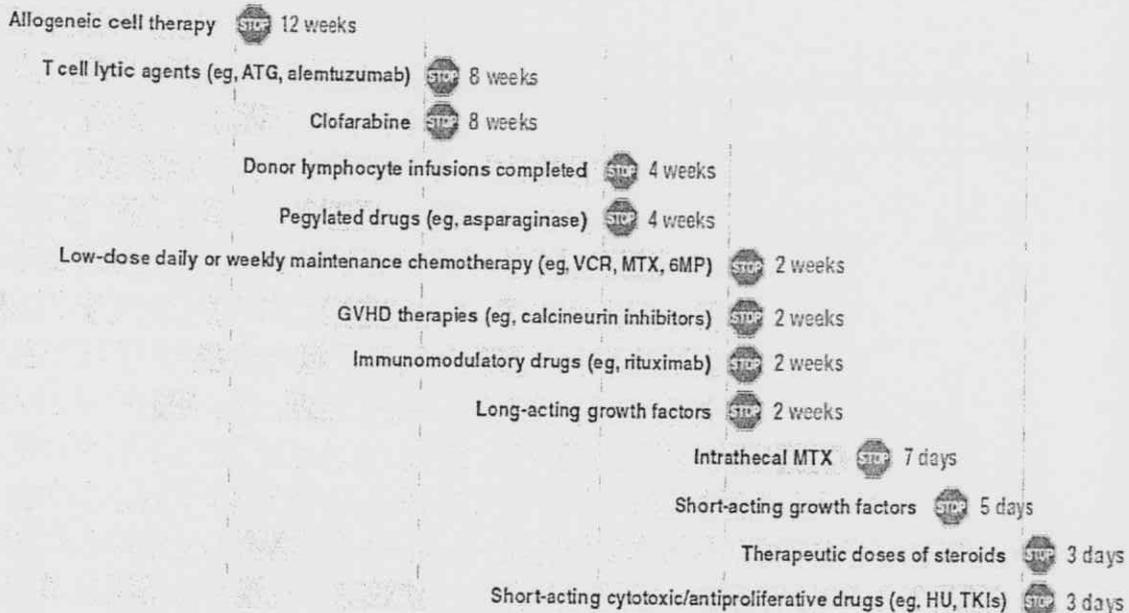
Esame emocromocitometrico completo, PT, PTT, Fibrinogeno, DD, Sodemia, Potassiemia, calcemia, Azotemia, Glicemia, Creatininemia, Uricemia, Bilirubina Totale e frazionata, Got, Gpt, LDH, Fosfatasi alcalina, Gamma-GT, Assetto virologico: epatite A, epatite B, epatite C, CMV, Herpes virus, HIV, Toxotest, Rubeo Test, Widal Wright, Weil Felix, VRDL, EBV, TPHA,

HCV-RNA, HBV-DNA, HIV-RNA, Elettrocardiogramma, Sottopopolazione linfocitarie con calcolo CD3, Test di Gravidanza, come previsto dalle procedure.

I pazienti con infezioni acute (batterica, virale o funginea) o con emocoltura positiva non devono essere sottoposti a leucoferesi. Per i pazienti con emocoltura positive, prima della raccolta aferetica deve essere completato un ciclo di terapia anti-infettiva per evitare la contaminazione del prodotto (rif. Novartis).



Cessazione dei farmaci prima della leucoferesi



Day of Scheduled Leukapheresis

6.2 Programmazione dell'afesi

La programmazione dell'afesi avviene nell'ambito delle riunioni settimanali che il Programma Trapianto esegue con i Responsabili di Reparto e dell'Unità di Raccolta Aferetica, ove si esegue la programmazione delle mobilizzazioni per le raccolte di cellule staminali.

La responsabilità di tale programmazione è del Direttore del Programma Trapianto il quale, una volta ottenuto lo scheduling delle varie fasi previste per un determinato paziente (data afesi, data probabile invio per l'espansione, data della verifica del mantenimento dei criteri di eleggibilità, data di arrivo del prodotto, data di inizio della chemioterapia linfodepletiva e data di infusione), effettuerà, in seno alle riunioni mensili o tramite contatti ad hoc, la verifica di fattibilità delle varie fasi a partire dall'afesi ed eventualmente concorderà l'aggiustamento del calendario delle raccolte aferetiche già programmate e quanto necessario all'adeguamento del programma di mobilizzazioni. Si provvederà a comunicare al laboratorio con apposito modulo, con allegati gli esami infettivologici eseguiti, la data in cui il paziente verrà sottoposto a Linfocitoafesi per uso CAR-T. Il Direttore del Programma Trapianto invierà una mail a tutti i componenti del CTCT, dando conferma della fattibilità nel verbale redatto al termine delle riunioni sulla programmazione delle mobilizzazioni e afesi.

6.3 Afesi: Esecuzione e spedizione

Il paziente si sottoporrà a visita presso l'Unità di Raccolta Afesi con la documentazione necessaria che dovrà essere compilata e firmata insieme al patient eligibility form. Il Medico dell'Afesi effettua la valutazione del paziente, verifica l'idoneità a procedere con la raccolta aferetica e la riporta sul Report nella parte di propria competenza. L'esito di tale valutazione verrà comunicato a tutto il CTCT tramite e-mail.

Ottenuto l'esito della valutazione di idoneità, si compilerà e si invierà in Laboratorio l'apposito modulo con allegati gli esami infettivologici eseguiti.

Nei giorni immediatamente precedenti la raccolta aferetica:

- assicurarsi che copia della scheda di eleggibilità del paziente sia presente nella cartella clinica.

Nel giorno fissato per la raccolta, il paziente si recherà presso l'Unità di Raccolta Aferesi. Il personale dell'Aferesi, che avrà dato comunicazione della raccolta al Laboratorio di Processazione CSE, sito nello stesso Presidio Morelli, provvederà a consegnare il prodotto cellulare, secondo la procedura interna. Il personale del laboratorio prenderà in carico il prodotto cellulare e provvederà alla valutazione, manipolazione in sacchetta già definita con la ditta, su cui si apporrà l'etichettatura (SEC), congelamento, mediante congelatore a discesa programmata (salvare apposita curva di congelamento da allegare al file per Novartis) e stoccaggio nell'apposito dewar a vapori prima dell'invio alla casa farmaceutica, secondo quanto previsto nell'accordo. Il trasporto, a carico della casa farmaceutica, avverrà a mezzo corriere specializzato dotato di dry-shipper a temperatura controllata.

Ad aferesi avvenuta inoltre verrà inviata comunicazione della data di infusione prevista del paziente al medico responsabile della UTI e al coordinatore infermieristico.

Ad aferesi avvenuta il medico metterà in lista di ricovero il paziente, specificando la data di infusione prevista.

Al fine di effettuare la procedura di linfocitoaferesi per la produzione delle CAR-T è obbligatorio:

- Eseguire entro 10 giorni (dieci) dalla procedura prelievo di sangue per Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico;
- Il giorno della procedura, inserimento completo di TUTTI gli esami sopraelencati in Gestionale, insieme alla produzione etichetta SIT ed ID per Gestionale
- Alla consegna della sacca è OBBLIGATORIO accompagnarla da:
- Foglio di lavoro con Tutti i parametri (in particolare volume totale processato)
- In caso di impossibilità ad inviare foglio di lavoro elettrico, prodotto dalla macchina, UTILIZZARE foglio di BACK-UP, opportunamente creato, con tutti i dati sopramenzionati;
- Fotocopia di Consenso alla criopreservazione e modifica genica dei Linfociti T;
- Fotocopia dell'emocromo del giorno della procedura;
- Fotocopia referto CD3+ da svp; Gruppo sanguigno e NAT (effettuati non oltre dieci giorni prima la procedura)

6.4 Periodo che va dall'aferesi al ricovero

6.4.1 Programmazione trattamento CAR-T.

In questa fase il paziente viene visto dai medici i quali valuteranno le condizioni generali, lo stato della malattia (necessità o meno di terapia bridge), della esecuzione degli esami pre-ricovero: ecocardiogramma, TC torace, ecografia addome, PFR, EEG (a giudizio clinico), Test neurologici come previsto nella Checklist pre-ricovero del paziente candidato a terapia cellulare CAR-T, iniziare protocollo neurologico, encefalo, EEG (a giudizio del clinico), test neuropsicologici ed inizio della terapia di profilassi con levetiracetam nonché entro 10 giorni dal ricovero dovrà sottoporsi a rivalutazione Neurologica.

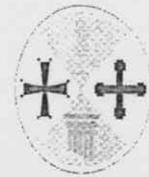
Dopo 15 giorni dall'invio dell'aferesi alla cell factory il direttore del CTMO invierà comunicazione a tutto il CTCT che il processo è andato a buon fine (trasduzione, espansione, etc), inoltre si avvertirà per mail il CTCT sulle condizioni del paziente SOLO



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria

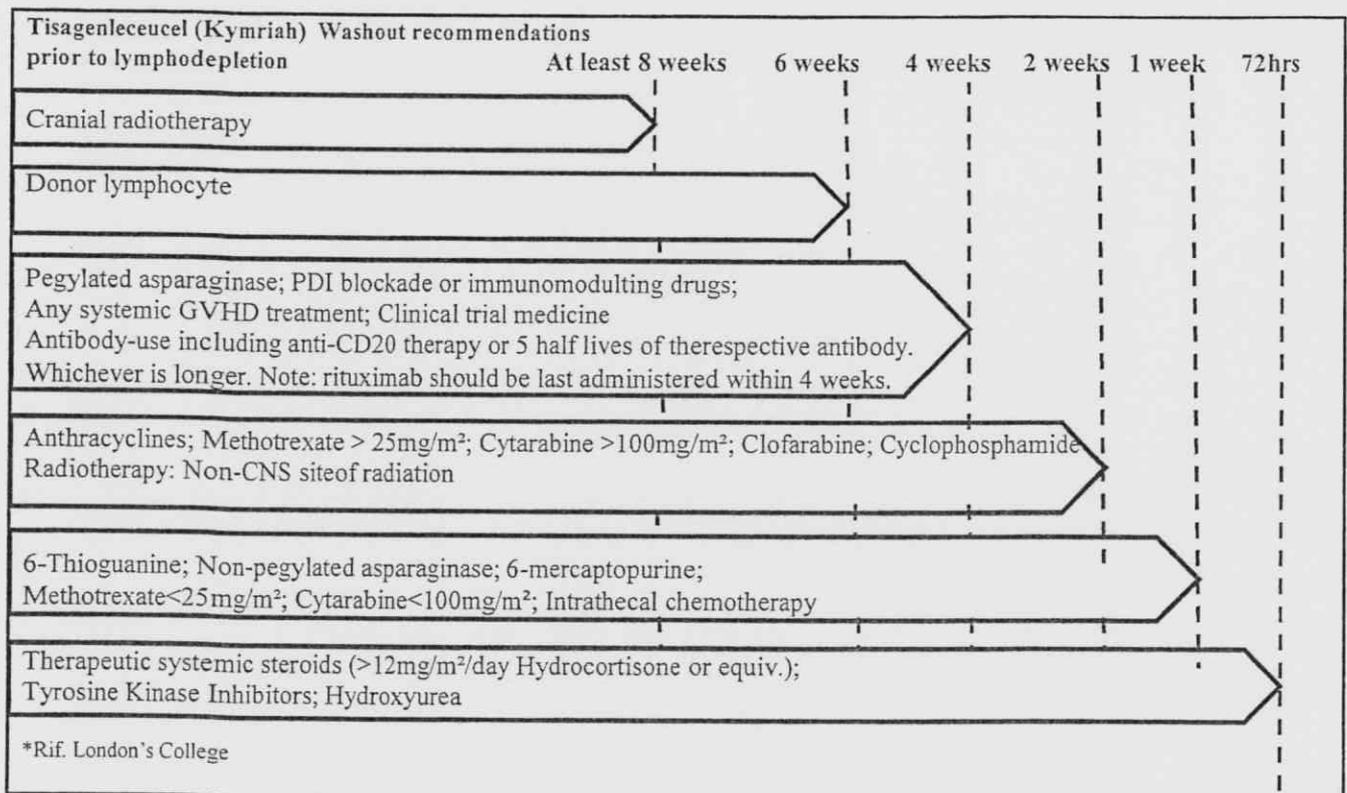


REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

in caso di progressione o qualunque altro evento che possa modificare la schedula prevista. Qualora questo avvenga si dovrà cancellare dalla lista di ricovero il paziente.

Tisagenlecleucel (Kymriah) – Raccomandazioni per il Washout prima della chemioterapia linfodepletiva.



6.5 Materiale formativo per la farmacia/il laboratorio cellulare/il centro di infusione

Il presente materiale può aiutare a seguire le fasi di ricezione, stoccaggio, manipolazione, scongelamento e preparazione per l'infusione di Kymriah, per garantire che non si verifichi una riduzione della vitalità cellulare.

6.5.1 Arrivo, ricezione e stoccaggio di KYMRIAH

- Kymriah è disponibile in forma di dispersione cellulare in 1-3 sacche per infusione contrassegnate per lo specifico paziente.
- Kymriah è spedito direttamente alla struttura per la crioconservazione associata al centro di infusione in un contenitore per conservazione criogenica (Dewar) in vapori di azoto liquido.
- Verificare il numero di sacche ricevute per la dose di Kymriah con la certificazione del lotto da parte della persona qualificata responsabile.
- Togliere Kymriah dal Dewar di spedizione in vapore secco.
- Confermare che non vi siano state escursioni termiche durante il trasporto.

- Conservare e trasportare Kymriah congelato al di sotto dei $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$, ad esempio in un contenitore per crioconservazione (Dewar) in vapori di azoto liquido. Conservare nella busta protettiva (Tyvek) originale contenente la cassetta che protegge la sacca per infusione.
- Durante il trasporto delle sacche per infusione all'interno della struttura, utilizzare contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.

6.5.2 Manipolazione di KYMRIA

- Kymriah è preparato dal sangue autologo del paziente prelevato tramite leucoferesi e contiene cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate. Il materiale di leucoferesi del paziente e Kymriah possono rappresentare un rischio di trasmissione di virus infettivi ai professionisti sanitari che maneggiano Kymriah.
- Gli operatori sanitari devono pertanto adottare opportune precauzioni (indossare guanti e occhiali) durante l'uso del materiale di leucoferesi o di Kymriah per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- All'interno della struttura Kymriah deve essere trasportato in contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna. Non irradiare.
- Tutto il materiale che è stato in contatto con Kymriah (rifiuti solidi e liquidi) deve essere manipolato e smaltito come rifiuto potenzialmente infettivo in conformità con le linee guida locali di biosicurezza.

Kymriah è raccomandato per l'infusione 2-14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. Deve esservi la conferma che il paziente possa ricevere Kymriah.

6.5.3 Preparazione per l'infusione

I tempi di scongelamento di Kymriah e di infusione devono essere coordinati. Il momento di inizio dell'infusione deve essere confermato in anticipo e modificato in base al tempo di scongelamento, in modo che Kymriah sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Una volta che Kymriah è stato scongelato ed è a temperatura ambiente ($20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$), deve essere infuso entro 30 minuti, incluse eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità di Kymriah.

6.5.4 Scongelamento di KYMRIA

Una singola dose di trattamento comprende da 1 a 3 sacche per infusione. Se è stata ricevuta più di una sacca per infusione per la dose di trattamento, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo che il contenuto della sacca precedente è stato infuso.

Non scongelare Kymriah finché non è pronto all'uso.

- Esaminare la/e sacca/sacche per infusione per la presenza di eventuali rotture o crepe prima dello scongelamento. Durante lo scongelamento la sacca per infusione deve essere collocata all'interno di una seconda sacca sterile al fine di proteggere gli accessi della sacca da contaminazione ed evitare fuoriuscite nella remota eventualità di perdite dalla sacca.

- Se la sacca per infusione sembra essere stata danneggiata o presenta perdite, non deve essere usata per l'infusione e deve essere smaltita secondo le procedure locali di biosicurezza. Contattare il CTL019 Service Center (+800 100 10 100).
- Kymriah deve essere scongelato a 37°C utilizzando un bagno termostatico oppure un metodo di scongelamento a secco fino a quando non vi sia più ghiaccio visibile nella sacca per infusione.
- La sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo di scongelamento e tenuta a temperatura ambiente (20°C-25°C); non conservare la sacca per infusione a 37°C.
- Una volta che Kymriah è stato scongelato ed è a temperatura ambiente (20-25 °C), deve essere infuso entro 30 minuti, incluse eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità di Kymriah.
- Kymriah non deve essere manipolato. Non deve essere lavato, centrifugato e/o risospeso in una nuova soluzione prima dell'infusione.
- Nel caso in cui venisse scongelato e conservato in modo inappropriato, Kymriah avrà una riduzione della vitalità cellulare.

6.5.5 Somministrazione di KYMRIAH

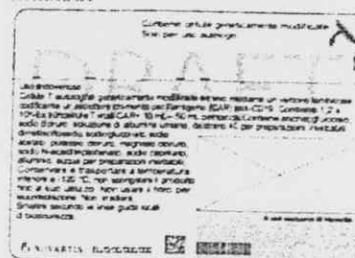
- L'identità del paziente deve essere confermata con i dati identificativi del paziente presenti sulla sacca di infusione.
- Kymriah deve essere somministrato come infusione endovenosa utilizzando una linea di infusione endovenosa senza lattice, a una velocità di flusso di circa 10-20 ml/minuto per gravità. NON utilizzare un filtro per la deplezione leucocitaria.
- Una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) deve essere utilizzata per preparare la linea di infusione prima dell'infusione e per lavare la stessa dopo l'infusione.
- Procedere all'infusione di tutto il contenuto della sacca di infusione. La sacca per infusione deve essere lavata con 10-30 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) mediante retro-caricamento per assicurare che il maggior numero possibile di cellule sia infuso nel paziente.

Per ogni sacca per infusione di Kymriah ricevuta, ripetere le sezioni 2-3 sopra riportate.

6.5.6 Confezionamento e spedizione di KYMRIAH

- Kymriah è fornito in forma di dispersione congelata di linfociti T autologhi geneticamente modificati in un numero massimo di 3 sacche di infusione con indicati i riferimenti del paziente specifico a cui è destinato.
- Le sacche di infusione di Kymriah hanno un'etichetta su cui sono riportati i dati identificativi del singolo paziente, tra cui il nome, la data di nascita e il numero di identificazione del paziente donatore (DIN) o l'ID di aferesi (Figura 1).
- Kymriah è spedito da Novartis alla struttura per la crioconservazione associata al centro di infusione in un Dewar in vapori di azoto liquido.
- Durante il trasporto, Kymriah è mantenuto sotto i -120°C.
- La temperatura è costantemente monitorata e registrata

Figura 1: Esempio di etichetta di KYMRIAH

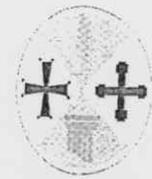




SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

tramite un registratore di dati.

- Quando Kymriah viene spedito dallo stabilimento di produzione di Novartis, viene inviata a tutti gli utenti registrati di CellChain™ un'e-mail di notifica della spedizione contenente un link per tracciare la spedizione.
- Il link per tracciare la spedizione si trova anche nella pagina "Finished Product Delivery Appointment" del paziente all'interno di CellChain.

6.5.7 Arrivo, ricezione e stoccaggio di KYMRIAH

Dopo la consegna del Dewar di spedizione in vapore secco, la struttura di processazione cellulare deve:

- Confermare che non vi siano state escursioni termiche durante il trasporto esaminando i dati relativi alla temperatura nella Cryoport's Live View.
- Togliere Kymriah dal Dewar di spedizione in vapore secco.
- Confermare l'identità del paziente e la ricezione di Kymriah in CellChain.
- Trasferire Kymriah in un luogo di stoccaggio in sede al di sotto dei -120°C in un Dewar in vapori di azoto liquido.
- Conservare Kymriah nella confezione protettiva originale (Tyvek) contenente la cassetta di protezione della sacca.
- Durante il trasporto delle sacche per infusione all'interno della struttura, utilizzare contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.

6.5.8 Le fasi seguenti forniscono informazioni su come completare questi requisiti:

Durante queste fasi, seguire le procedure operative istituzionali standard per assicurarsi che Kymriah sia mantenuto al di sotto dei -120 °C.

Seguire le linee guida di biosicurezza locali e, durante la manipolazione di Kymriah, adottare le misure di precauzione universali per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Durante il trasporto di Kymriah all'interno della struttura, utilizzare contenitori chiusi, a prova di rottura e a tenuta stagna.

1. Accedere alle registrazioni della temperatura relative alla spedizione tramite la Cryoport's Live View.
 - Accedere al Live View tramite il link per tracciare la spedizione presente nell'e-mail di notifica della spedizione o la pagina Finished Product Delivery Appointment del paziente all'interno di CellChain.
 - Per assicurarsi che siano visualizzate le registrazioni della temperatura più recenti, aggiornare la pagina Live View.
2. Controllare le registrazioni della temperatura per assicurarsi che non vi siano state escursioni termiche durante il trasporto.
 - Nota: una temperatura registrata al di sopra di -120°C rappresenta un'escursione termica; tuttavia, un breve picco sopra i -120°C nel momento in cui Kymriah viene caricato nel Dewar di spedizione in vapore secco è normale e accettabile.
 - Segnalare tutte le escursioni termiche chiamando il CTL019 Service Center al numero +800 100 10 100.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

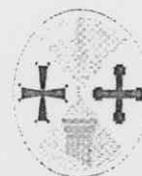
- Una versione in PDF del profilo termico deve essere conservata insieme alla documentazione clinica del paziente.
- 3.** Togliere Kymriah e la relativa documentazione dal contenitore Dewar di spedizione in vapore secco:
 - Alla consegna, assicurarsi che il Dewar sia sigillato con un laccio integro a prova di manomissione riportante le lettere "NPC*". Se il laccio a prova di manomissione non è integro, o non riporta le lettere "NPC*" stampate, contattare il CTL019 Service Center al numero +800 100 10 100.
 - Durante l'estrazione dal Dewar seguire le procedure operative istituzionali standard per la manipolazione dell'azoto liquido.
 - Verificare il numero di sacche ricevuto per la dose di Kymriah con la certificazione del lotto da parte della persona qualificata responsabile.
- 4.** Esaminare con attenzione la/e sacca/sacche di infusione e assicurarsi che sia/siano intatte e non danneggiate, né vi siano crepe, perdite ecc.
 - Confermare che i dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della sacca di infusione di Kymriah corrispondano a quelli presenti nella documentazione istituzionale. Se si notasse un danno, o se i dati identificativi del paziente non corrispondessero, contattare il CTL019 Service Center al numero +800 100 10 100
 - Seguire le procedure operative istituzionali standard per assicurarsi che Kymriah sia mantenuto al di sotto dei -120 °C
- 5.** Accedere a CellChain™ e andare alla pagina Finished Product Delivery Appointment del paziente.
 - Accedere alla pagina Finished Product Delivery Appointment del paziente in CellChain tramite il link fornito nell' e-mail di notifica della spedizione. Si può inoltre accedere a CellChain all'indirizzo <https://cellchain.force.com/login>.
 - Le credenziali di accesso devono essere state ricevute tramite e-mail dopo il completamento del modulo di accesso a CellChain e della formazione con Novartis.
- 6.** Nella parte inferiore della pagina, fare clic su "View" (visualizza) per visualizzare il Certificato di conformità (è lo stesso della certificazione del lotto da parte della persona qualificata responsabile).
 - Confermare che i dati presenti nel certificato della certificazione del lotto da parte della persona qualificata responsabile, corrispondano esattamente a quelli dei registri istituzionali.
- 7.** Tornare alla pagina Finished Product Delivery Appointment del paziente e fare clic su "Update Details" (aggiorna dati). Inserire il numero di sacche di infusione ricevute per la dose di trattamento, poi fare clic su "Save" (salva).
- 8.** Quando compare sullo schermo la finestra di conferma, leggere con attenzione e fare clic su "Confirm" (conferma) se le qualifiche indicate nella finestra sono soddisfatte.
- 9.** Nella finestra successiva che appare, reinserire il DIN del paziente/ID di aferesi direttamente dall'etichetta della sacca di infusione di Kymriah. Fare clic su "Proceed" (proseguì)



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- Quando si digita il DIN/ID di aferesi, fare attenzione a non inserire spazio caratteri speciali
 - Nota: reinserire il DIN/ID di aferesi direttamente dall'etichetta di una sacca per infusione di Kymriah in CellChain è fondamentale per preservare la catena di identità (Chain of Identity)
10. Tornare alla pagina Finished Product Delivery Appointment del paziente e inserire la data e l'ora di ricezione di Kymriah dove richiesta. Fare clic su "Save changes" (salva modifiche). Dopo che è comparsa una finestra che informa che le modifiche sono state salvate con successo, fare clic su "OK"
 - Nota: la ricezione finale di Kymriah è stata ora documentata
 11. Trasferire Kymriah nel luogo di stoccaggio in sede.
 - Conservare e trasportare Kymriah congelato al disotto dei -120°C , ad esempio in un Dewar in vapori di azoto liquido. Conservare Kymriah nella confezione protettiva originale (Tyvek) contenente la cassetta di protezione della sacca.
 12. Il Dewar di spedizione in vapore secco vuoto sarà prelevato il giorno lavorativo seguente. Per spostare il giorno di ritiro, contattare il CTL019 Service Center al numero (+800 100 10 100)

6.6 Ricovero e degenza in reparto

Come previsto dalla procedura interna, il paziente effettua colloquio medico infermieristico pre-ricovero dove verrà informato sul trattamento. Gli verrà consegnato il plico informativo e l'apposito modulo per il consenso al trattamento. Anche al ricovero si farà riferimento alla precedente procedura interna.

Al paziente verranno eseguiti i seguenti esami biochimici: emocromo con formula, piastrine, reticolociti, procalcitonina, creatinina, urea, Na, K, Ca, Mg, P, bicarbonati con emogas venoso, uricemia, protidemia, elettroforesi sierica, albumina, LDH, sideremia, ferritina, transferrina, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina, GGT, colinesterasi, CMV, EBV, HTLV1, toxoplasma, treponema, HBV, HCV, HIV, tampone KPC, urinocoltura.

Si effettueranno, sempre all'inizio del ricovero (entro giorno -1 dall'infusione delle CAR-T), sia la consulenza dell'intensivista sia la consulenza neurologica. La consulenza neurologica sarà parte integrante del protocollo neurologico.

Inoltre il medico, a seguito dell'ingresso del paziente in Unità Intensiva, procederà alla compilazione del modulo per l'avvio alla somministrazione di chemioterapia pre CAR-T. All'ingresso in reparto medici e infermieri verificano che il **TOCILIZUMAB** sia in reparto in quantità adeguate.

(Scheda AIFA visualizzabile al seguente link:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_038937_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3)

Qualora non lo fosse occorre che lo stesso venga ordinato secondo il seguente iter:

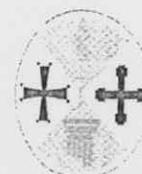
1. Form richiesta
2. Compilazione e firma Direttore
3. Trasmissione tramite Sistema informatico di Protocollo Aziendale LAPISWEB indirizzata alla Farmacia Interna.
4. Archiviazione



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

Deve essere garantito il quantitativo di scorta sufficiente per un trattamento completo (8 flaconi)

PROCEDURA CONSEGNA TOCILIZUMAB

1. Richiesta tramite piattaforma Aziendale ADT /gestione Farmaci
2. Conferma Farmacia
3. Ritiro
4. Registrazione lotto e scadenza

Il medico di reparto invia l'apposito modulo via fax alla unità di terapia intensiva UTI al n. 7386 dove si informa che il paziente è stato ricoverato. In diario andrà scritto che il fax è stato inviato e si attenderà il riscontro scritto, mentre per quanto riguarda la comunicazione all' UOC di Neurologia verrà inviato il modulo al FAX n. 7973 con contestuale contatto telefonico, al fine di accertare l'avvenuta ricezione, al n. 3206586148 (diurno) o al n. 7990 (notturno), ed una e-mail all'indirizzo v.dattola@neurorc.it.

In diario va scritto che **NON SI DEVE FARE PREMEDICAZIONE DI EMODERIVATI CON STEROIDE**. Questo va riportato anche nella pagina del referto del gruppo sanguigno in cartella.

Il medico deve inviare al laboratorio la richiesta del prodotto con procedura standard tramite gestionale.

La gestione assistenziale sarà semisterile e segue le indicazioni previste dalla procedura interna.

Il paziente dovrà mettere CVC.

La terapia trasfusionale non dovrà mai prevedere come premedicazione lo STEROIDE ma antistaminici, qualora si ravvisi la necessità di fare premedicazione.

Il medico inserisce e valida la chemioterapia linfodepletante secondo le modalità consolidate. Però prima di farlo dovrà verificare con la checklist di avere la clearance per la chemioterapia linfodepletante stessa.

La terapia di supporto sarà effettuata secondo le consuetudini del CTMO. La terapia sostitutiva con IgVena deve essere eseguita se IgG <400 mg/dl.

6.7 Infusione

La mattina della reinfusione il medico di reparto telefona all' UTI al n. 0965397147 ricordando che è il giorno dell'infusione.

Il reparto e il Laboratorio si sentono per accordarsi sugli orari e decidere per che ora partire e l'ora di somministrazione della premedicazione (sempre senza lo steroide).

La sacca viene prelevata dal dry-shipper o dal tank dedicato e si verifica l'integrità della sacca. Quindi si inserisce la sacca ancora congelata in sacchetto sterile dotato di chiusura ermetica e così il tutto viene inserito nel bagno a secco termostato a 37°C per lo scongelamento. Appena scongelata viene portata in reparto come da procedura. Qualora la sacca non fosse integra per i prodotti cellulari di uso commerciale si seguirà l'idonea procedura e si procederà allo smaltimento.

Qualora ci fosse la necessità di asportare, secondo protocollo, una parte del prodotto, questa azione va eseguita sotto la cappa di sicurezza biologica.

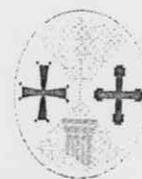
Per minimizzare le potenziali reazioni acute all'infusione, si raccomanda di premedicare i pazienti con paracetamolo e difenidramina o un altro antistaminico H1 entro circa 30-60 minuti prima dell'infusione di Kymriah. I corticosteroidi non devono essere mai utilizzati tranne che in caso di un'emergenza che metta a rischio la vita.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

La sacca scongelata a questo punto raggiunge il reparto. Al paziente vengono presi tutti i parametri vitali prima della infusione, a metà della infusione e ogni ora per 4 ore successive e quindi 3 volte al giorno nei giorni successivi, annotandoli in cartella infermieristica e medica. Verranno riportati ulteriori note in caso di necessità, qualora occorrono rilevazioni aggiuntive rispetto a quelle riportate nella facciata di fronte, per tracciare l'andamento dei parametri.

L'arrivo in reparto del prodotto cellulare deve essere tracciato tramite la firma dell'apposito modulo e quindi con la stessa procedura di doppio check dell'identità.

La presa in carico da parte del medico/infermiere di reparto deve essere rapida. Una volta che Kymriah è stato scongelato ed è a temperatura ambiente (20-25 °C), deve essere infuso entro 30 minuti, incluse eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità di Kymriah.

Il set da infusione è un deflussore senza filtro presente in Ospedale.

L'infusione avviene collegando al set di infusione e alla fine ci sarà un lavaggio con fisiologica (30-60 cc).

Se sono presenti più lotti ci sarà un accordo telefonico per dare il via allo scongelamento successivo.

Le sacche verranno smaltite secondo la procedura.

6.7.1 Fase post-infusione

Giornalmente i medici e infermieri di reparto riportano come da prassi la rilevazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione O₂ e temperatura corporea), degli esami biochimici e della clinica.

Il monitoraggio ed il management della Cytokine-release syndrome (CRS), della CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome (CRES) ovvero Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) e delle altre tossicità sono riportate nella PO75-050 UN "La tossicità delle terapie cellulari con CAR-T cells".

Dal giorno dell'infusione fino al giorno +14 i seguenti esami devono essere fatti giornalmente: emocromo con formula, piastrine, elettroliti, uricemia, creatinina, azotemia, LDH PCR VES ferritina, AST, ALT, GGT, Fosfatasi Alcalina, bilirubina totale e frazionata, albumina, protidemia assetto della coagulazione e antitrombina III (nei giorni festivi alcuni di questi esami potrebbero non essere disponibili). Il dosaggio di ferritina deve essere eseguito una volta la settimana.

Sempre dal giorno dell'infusione fino al giorno +14 il paziente deve essere sottoposto a visita neuropsicologica visita neurologica e EEG (a giudizio clinico). Per il monitoraggio dell'ICANS, inoltre l'infermiere deve a giorni alterni sottoporre il paziente a MINIMENTAL STATE EXAMINATION come previsto dal protocollo neurologico e avvertire il medico in caso di riduzione del punteggio. Un punteggio > di 24 indica uno stato cognitivo normale, tra 19-23 punti deterioramento lieve, 10-18 un deterioramento moderato e ≤ 9 deterioramento grave cognitivo. In caso di punteggio inferiore a 24 deve avvertire il medico.

La febbre non va mai medicata con lo steroide a meno di diagnosi di CRS.

Il paziente rimane 2 settimane in reparto dopo l'infusione, poi viene seguito presso il DH CTMO.

Per la dimissione occorre che il paziente sia apiretico, che la CRS/CRES sia in risoluzione. I dati di follow-up della terapia cellulare devono essere obbligatoriamente inseriti in PROMISE come da endorsement di EMA a EBMT/JACIE. La Segreteria Trapianti invierà il template allo SC con i dati da inserire secondo un timing specificato nel registro EBMT.