

**S**ERVIZIO  
**S**ANITARIO  
**R**EGIONALE



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 CAR-T**

Ed. 00 Rev.	01	
Data	19/10/2021	
Redazione	Direttore U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	
	Direttore U.O.C. Terapia Intensiva e Anestesia	
	Direttore U.O.C. Neurologia	
	Direttore U.O.C. Farmacia	
	Dirigente Medico U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	
	Coordinatore Infermieristico U.O.C. Centro Trapianti Midollo Osseo	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

## INDICE

Terminologia ed Abbreviazioni.....	4
1. Scopo .....	5
2. Applicabilità.....	5
3. Responsabilità .....	5
4. Modalità operative .....	6
5. Valutazione del centro referral sui criteri di eleggibilità del paziente per i prodotti commerciali..	7
6. Valutazione del paziente con eleggibilità al percorso CAR-T.....	15
7. Screening.....	15
8. Programmazione dell'aferesi.....	15
9. Cessazione dei farmaci prima della leucoaferesi .....	16
10. Aferesi: Esecuzione e spedizione.....	16
11. Periodo che va dall'aferesi al ricovero.....	18
11.1 Programmazione trattamento CAR-T.....	18
11.2 Raccomandazioni per il Washout prima della chemioterapia linfodepletiva .....	18
11.3 Ricovero e degenza in reparto.....	19
12. Infusione.....	20
13. Fase post-infusione.....	21
13.1 Short-term complications.....	22
13.1.1 CRS.....	23
13.1.2 Tossicità neurologica.....	27
13.1.3 Trattamento delle complicanze della terapia con CAR-T.....	29
13.1.4 Trattamento di CRS e ICANS concomitanti .....	31
13.1.5 HLH/MAS.....	31
13.1.6 Tumor Lysis Syndrome (TLS) .....	33
13.2 Medium-term complications.....	34
13.2.1 Infezioni.....	34
13.2.2 Sindrome emofagocitica (HLH) ritardata .....	36
13.2.3 Aplasia B-cellulare.....	36
13.2.4 Ipogammaglobulinemia .....	36
13.2.5 Supporto psicologico .....	36

13.3 Late effects .....	37
14. Vaccinazioni .....	37
15. Follow-up clinico-laboratoristico .....	38

## 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:** Citofluorimetria

**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 Emofagocitica

**MAS:** Macrophage Activated Syndrome

**CTCT:** CAR-T Cell Team

## 1. Scopo

La terapia con cellule CAR-T per il trattamento dei pazienti con alcune patologie ematologiche non è più sperimentale. Tuttavia la gestione del paziente è ancora riservata ad un numero limitato di centri HUB.

Importante quindi creare il collegamento fra centri HUB e centri Referral, così da facilitare il passaggio di informazione per poi promuovere il percorso dei pazienti e monitorare in condivisione l'esito dei percorsi terapeutici.

La realizzazione di un percorso clinico assistenziale dedicato al paziente sottoposto a terapia con CAR-T cells ha *quindi* 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.

## 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:

- **Centri Referral** ruolo centrale delle ematologie e oncoematologie per l'identificazione e la gestione dei pazienti eleggibili per le terapie CAR-T;
- **CAR-T Cell-Team** (CTCT) l'insieme di persone coinvolte per ciascuno studio/farmaco CAR-T.

I membri del CTCT, interessati al PDTA, sono i seguenti:

- Direttore UOC CTMO;

- Intensivisti;
- Neurologi;
- Farmacisti ospedalieri.

#### 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 immunoablativa 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.

infezione esistente. Le infezioni possono verificarsi anche durante la sindrome da rilascio di citochine e possono aumentare il rischio di un evento fatale.

## 5. Valutazione del centro referral sui criteri di eleggibilità del paziente per i prodotti commerciali.

Le CAR-T commerciali devono essere richieste secondo criteri AIFA.

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

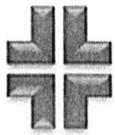
Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandicellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, in età  $\geq 18$  e  $\leq 70$  aa

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	

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



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 <sub>2</sub> > 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 <sup>3</sup> , conta assoluta di linfociti $\geq$ 300/mm <sup>3</sup> , piastrine $\geq$ 75.000/mm <sup>3</sup> , 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



<b>E</b>	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	NON ELEGGIBILE
		No	

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.

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)		
<p>Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatrici 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>		
<input type="radio"/>	Diagnosi	LLA a cellule B refrattaria LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva LLA a cellule B in recidiva post-trapianto
<input type="radio"/>	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa
<input type="radio"/>	Presenza di caratteristiche genetiche ad alto rischio	Cromosoma Ph+ Riarrangiamento coinvolgente MLL/KMT2A Ipoploidia Cariotipo complesso Altro Nessuna



**S**ERVIZIO  
**S**ANITARIO  
**R**EGIONALE



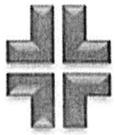
**GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO**  
**"Bianchi Melacrino Morelli"**  
*Reggio Calabria*



REGIONE CALABRIA

*Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie*

<b>E</b>	LLA a cellule B Cromosoma Ph+	Con fallimento di almeno 2 linee di terapia con TKI	Si apre solo se Ph+
		Con intolleranza a TKI	
		Con controindicazioni a TKI	
	Altro	NON ELEGGIBILE solo se selezionato "LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva"	
<b>O</b>	Numero di linee di terapia sistemica	2	
		3	
		≥4	
<b>E</b>	Data alloSCT	gg/mm/aaaa	Si apre solo se risposto SI alla domanda "Recidiva dopo alloSCT". NON ELEGGIBILE se < 4 mesi
<b>O</b>	Precedente terapia anti-CD19	Si (Specificare)	
		No	
<b>E</b>	Persistente espressione di CD19 (citofluorimetria midollo o sangue periferico) dopo precedente trattamento con anti- CD19	Si	Si apre solo se risposto "Si" alla domanda "Precedente terapia anti-CD19"?
		No	NON ELEGGIBILE
<b>E</b>	% Blasti midollari	...	Valore numerico. NON ELEGGIBILE se <5
<b>E</b>	Performance status (Karnofsky pazienti ≥16 anni, Lansky età <16 anni)	...	Valore numerico. NON ELEGGIBILE se <50
<b>E</b>	Paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivi?	Si	NON ELEGGIBILE
		No	
		Non valutato	NON ELEGGIBILE
<b>E</b>	Malattia con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) definito come CNS-3 secondo le Linee Guida NCCN?	Si No	NON ELEGGIBILE



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

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

### PUÒ ESSERE UTILIZZATO IN QUESTI PAZIENTI:<sup>1</sup>

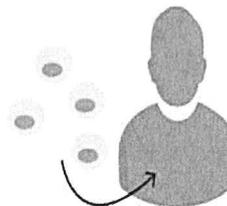
YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.<sup>1</sup>

#### PAZIENTI DLBCL/PMBCL

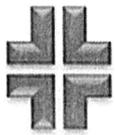


RECIDIVANTI/REFRATTARI DOPO  
DUE O PIÙ LINEE DI TERAPIA  
SISTEMICA<sup>1</sup>

#### PAZIENTI DLBCL/PMBCL



RECIDIVANTI/REFRATTARI DOPO  
TRAPIANTO AUTOLOGO CON  
CELLULE STAMINALI (ASCT)<sup>2</sup>



SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
"Bianchi Melacrino Morelli"  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

## SINTESI ELEGGIBILITÀ/RIMBORSABILITÀ AIFA<sup>1,3</sup>



### ETÀ

✓  $\geq 18$   $\leq 70$  anni



### ECOG PS

✓ 0-1

✗  $\geq 2$



### ASPETTATIVA DI VITA

✓  $> 12$  settimane



### ASCT/ALLO-SCT

✓ Recidiva dopo ASCT

✗ Candidabile ad ASCT

✗ Precedente allo-SCT



### COMORBIDITÀ

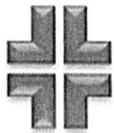
✓ Adeguata funzione renale,  
epatica, cardiaca,  
polmonare, midollare

✗ Infezione attiva HBV/HCV o HIV+

✗ Infezioni attive o malattie infiamma-  
torie non risolte

✗ Coinvolgimento SNC o disturbi  
neurologici infiammatori o  
autoimmuni o altre patologie SNC

✗ Patologie autoimmuni con danno  
d'organo terminale o che abbiano  
richiesto terapia sistemica  
immunosoppressiva o *disease  
modifying* nei 2 anni precedenti



## CRITERI DI ELEGGIBILITÀ/RIMBORSABILITÀ<sup>1,2</sup>



### CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

<p><b>DIAGNOSI</b></p> <p>✓ DLBCL o PMBCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recidivanti/refrattari all'ultima chemioterapia di salvataggio</li> <li>Recidivanti dopo il trapianto di cellule staminali</li> </ul>	<p><b>ETÀ</b></p> <p>✓ ≥18 ≤70 anni</p>	<p><b>ECOG PS</b></p> <p>✓ ECOG PS 0-1</p> <p>✗ ≥2</p>	<p><b>ASPETTATIVA DI VITA</b></p> <p>✓ aspettativa di vita &gt;12 settimane</p>	<p><b>PRECEDENTI TERAPIE SISTEMICHE</b></p> <p>✓ ≥2 precedenti terapie sistemiche che comprendano rituximab e antiricicline</p>	<p><b>ASCT/ALLO-SCT</b></p> <p>✗ candidabili ad ASCT</p> <p>✗ precedente allo-SCT</p> <p>✓ recidiva dopo ASCT</p>
---	---	--	---	---	---

### COMORBIDITÀ

<p><b>HBV/HCV E HIV</b></p> <p>✗ infezione attiva HBV/HCV o HIV+</p>	<p><b>INFEZIONI E MALATTIE INFIAMMATORIE<sup>1</sup></b></p> <p>✗ infezioni attive o malattie infiammatorie non risolte</p>	<p><b>PATOLOGIE AUTOIMMUNI</b></p> <p>✗ patologie autoimmuni con danno d'organo terminale</p> <p>✗ terapia sistemica immunosoppressiva o <i>disease modifying</i> nei due anni precedenti</p>	<p><b>TROMBOSI VENOSA PROFONDA O EMBOLIA POLMONARE</b></p> <p>✗ storia di trombosi venosa profonda</p> <p>✗ embolia polmonare negli ultimi 6 mesi</p>
--	---	---	---

### FUNZIONE D'ORGANO

#### SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- ✗ coinvolgimento attivo del SNC
- ✗ presenza di disturbi neurologici infiammatori o autoimmuni (ad esempio sindrome di Guillain-Barré, SLA)
- ✗ altre patologie del SNC (demenza, patologie cerebrovascolari, malattie cerebellari, epilessia)

#### FUNZIONE POLMONARE

- ✓ dispnea ≤1,
- ✓ saturazione di O<sub>2</sub> >92% in aria ambiente,
- ✓ assenza di versamento pericardico

#### FUNZIONE EPATICA

- ✓ AST e ALT ≤2,5 volte il limite superiore normale per età
- ✓ bilirubina ≤1,5 mg/dl o ≤3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert



#### FUNZIONE CARDIOVASCOLARE

- ✗ frazione di eiezione <50%,
- ✗ versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG,
- ✗ storia di infarto del miocardio,
- ✗ angioplastica o stent,
- ✗ angina instabile
- ✗ altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi

#### FUNZIONE RENALE

- ✓ clearance della creatinina ≥60 mL/min

#### RISERVA MIDOLLARE

- ✓ conta assoluta di neutrofili ≥1.000/mm<sup>3</sup>,
- ✓ conta assoluta di linfociti ≥100/mm<sup>3</sup>,
- ✓ piastrine ≥75.000/mm<sup>3</sup>,
- ✓ emoglobina >8 g/dl

#### Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Registro YESCARTA. Scheda di monitoraggio. 12/11/2019. Disponibile presso: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/936093/scheda\\_YESCARTA\\_DLBC\\_12.11.2019.zip](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/936093/scheda_YESCARTA_DLBC_12.11.2019.zip) (ultimo accesso: maggio 2020). 2. Yescarta®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## 6. Valutazione del paziente con eleggibilità al percorso CAR-T

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. (Vedi P075-005 DA "LINFOCITOAFERESI").

## 7. Screening

Si effettuano gli esami per lo screening del paziente candidato alla linfocitoafesi 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, Sodiemia, 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. (Vedi PO-75-005 DA "LINFOCITOAFERESI " e R75-051-10 DA "Elenco esami di screening per idoneità alla raccolta aferetica di linfociti autologhi tramite separatore cellulare per CAR-T").

I pazienti con infezioni acute (batterica, virale o funginea) o con emocoltura positiva non devono essere sottoposti a leucoafesi. 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).

## 8. Programmazione dell'aferesi

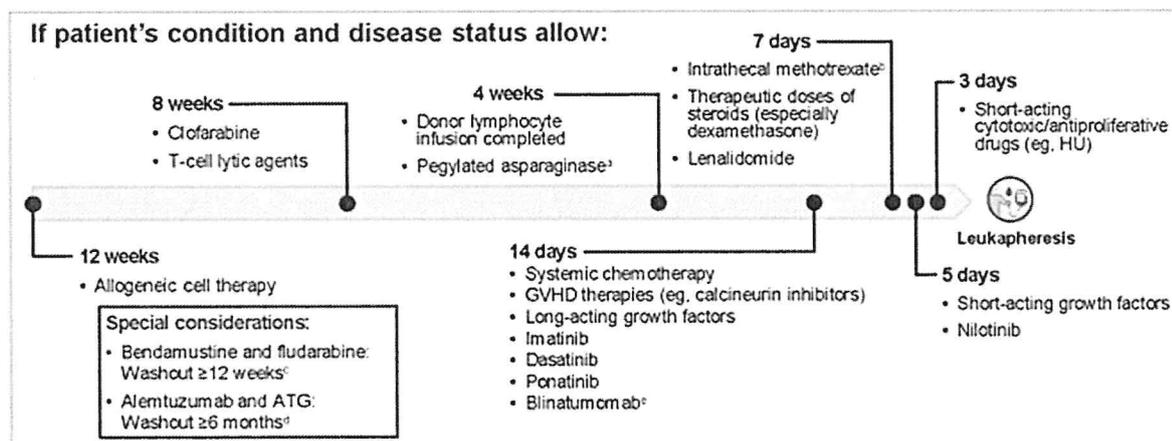
La programmazione dell'aferesi avviene nell'ambito delle riunioni settimanali che il Programma Trapianto esegue con i Responsabili di Reparto e dell'Unità di Raccolta Aferetica, ove si esegue la programmazione delle mobilitazioni per le raccolte di cellule staminali.

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 aferesi,

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'afèresi ed eventualmente concorderà l'aggiustamento del calendario delle raccolte aferetiche già programmate e quanto necessario all'adeguamento del programma di mobilitazioni. Si provvederà a comunicare al laboratorio con apposito modulo R75-051-6 DA "Comunicazione collezione CSE LINFOCITI AUTOLOGHI", con allegatigli esami infettivologici eseguiti, la data in cui il paziente verrà sottoposto a Linfocitoafèresi 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 mobilitazioni e afèresi.

## 9. Cessazione dei farmaci prima della leucoafèresi

Figure 1: Recommended Timing to Stop Therapies Prior to Leukapheresis



## 10. Afèresi: Esecuzione e spedizione

Il paziente si sottoporrà a visita presso l'Unità di Raccolta Afèresi con la documentazione necessaria che dovrà essere compilata e firmata insieme al patient eligibility form. Il Medico dell'Afèresi 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 il modulo R75-051-6 DA "Comunicazione collezione CSE LINFOCITI AUTOLOGHI", 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 PO75-005 DA "LINFOCITOAFERESI". 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).

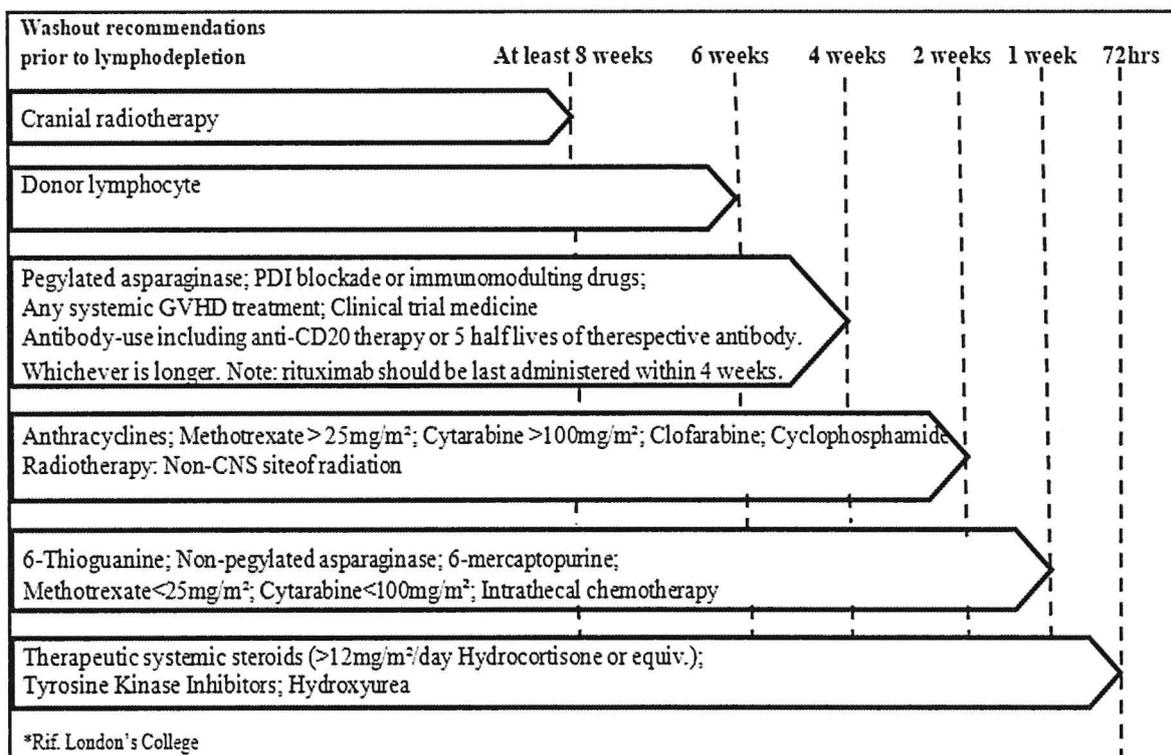
## 11. Periodo che va dall'afèresi al ricovero

### 11.1 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 - R73-003C-CAR-T "Scheda eleggibilità e programma terapeutico CAR-T Rev2", per 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'afèresi alla cell factory il direttore del CTMO invierà comunicazione a tutto il CTCT che il processo è andato a buon fine (trasduzione, espansione, etc), si compilerà la registrazione R75-001-7DA "Comunicazione inserimento paziente in programma trapianto/Terapia cellulare Rev 8", inoltre si avvertirà per mail il CTCT sulle condizioni del paziente SOLO 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.

### 11.2 Raccomandazioni per il Washout prima della chemioterapia linfodepletiva



### 11.3 Ricovero e degenza in reparto

Come previsto dalla PO75-003 UN Accoglienza in terapia intensiva, 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 (R73-051-11UN "Consenso informato al trattamento con terapia CAR-T KYMRIAH Novartis"). Anche al ricovero si farà riferimento alla PO75-003 UN.

Prima dell'accesso del paziente in camera il personale infermieristico provvederà al controllo e compilazione della registrazione che si troverà già apposta all'interno dell'armadietto personale – R75-051-13UN "Check-list farmaci emergenza-urgenza per uso CAR-T".

Al paziente verranno eseguiti i seguenti esami biochimici: emocromo con formula, piastrine, reticulociti, 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 R75-051-1 UN – Check List 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.

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

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

Il medico di reparto invia l'apposito modulo R75-051-2 UN 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 report

comunicazione UTI è stato inviato e si attenderà il riscontro scritto, mentre per quanto riguarda la comunicazione all' UOC di Neurologia verrà inviato il modulo R75-051-9 UN 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. Inoltre si invierà l'apposito modulo R75-051-12UN via fax alla Farmacia ai n. 7133 dove si informa che il paziente è stato ricoverato con richiesta di presa visione da inserire in cartella.

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 e con registrazione cartacea – R75-051-11UN "Richiesta rilascio CAR-T"

La gestione assistenziale sarà semisterile e segue le indicazioni previste dalla PO75-013-UN "Modalità di gestione e monitoraggio pazienti".

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. Vedi PO75-024-UN "Gestione Chemioterapia", ma 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 non prima delle 4 settimane dall'infusione.

## 12. 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. I corticosteroidi non devono essere mai utilizzati tranne che in caso di un'emergenza che metta a rischio la vita.

La sacca scongelata a questo punto raggiunge il reparto. Al paziente vengono presi tutti i parametri vitali (vedi R75-051-3UNI "Rilevamento parametri vitali durante e subito dopo l'infusione di CAR-T") 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. Nel retro della Registrazione sono riportati ulteriori campi da compilare 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 il prodotto 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.

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.

### **13. 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. Inoltre gli Infermieri procederanno alla rilevazione dei parametri vitali come previsto dalla registrazione- R75-051-5UN "Controllo paziente sottoposto a terapia CAR-T" che prevede controllo visivo del paziente ogni ora nonché rilevazione dei parametri vitali.

Le complicanze da terapia CAR-T possono essere temporalmente distinte in:

- "short-term complications", insorgenti nel periodo dal giorno 0 di infusione sino al giorno +28 e costituite dalla sindrome da lisi tumorale (TLS), infezioni, sindrome da rilascio di citochine (CRS) e neurotossicità (ICANS) (*gestione di esclusiva pertinenza del Centro HUB per infusione CAR-T*)
- "medium-term complications" da +28 al giorno +100, includenti eventi infettivi, aplasia B-cellulare, ipogammaglobulinemia, citopenie e la rara sindrome emofagocitica (HLH) (*gestione in condivisione fra il centro HUB per CAR-T e centro Referral*)
- "late effects" oltre giorno +100, costituite da citopenia prolungata ed ipogammaglobulinemia, cui si aggiunge un supposto rischio aumentato per neoplasie secondarie e malattie autoimmuni (*gestione in condivisione fra il centro HUB per CAR-T e centro Referral*)

### 13.1 Short-term complications

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 giornalmente.

Sempre dal giorno dell'infusione fino al giorno +14 il paziente deve essere sottoposto a visita neuropsicologica (vedi allegato A75-050-3UN), visita neurologica e EEG (a giudizio clinico).

Per il monitoraggio dell'ICANS, inoltre l'infermiere deve a giorni alterni sottoporre il paziente a MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE vedi allegato A75-051-2UN), 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 a giudizio medico.

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.

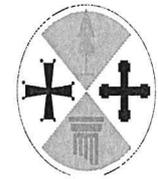
I dati di follow-up della terapia cellulare devono essere obbligatoriamente inseriti in PROMISE come da endorsement di EMA a EBMT/JACIE. La Segreteria Trapianti invierà il template allo SC con i dati da inserire secondo un timing specificato nel registro EBMT.

### 13.1.1 CRS

Il tempo mediano dell'insorgenza della CRS è di 3 giorni (intervallo, 1–22 giorni) mentre la durata mediana è di 8 giorni (intervallo, 1-36 giorni). Sono stati segnalati casi con insorgenza fino a 8 settimane dall'infusione. Il profilo di tossicità acuta di queste terapie fa sì che il paziente necessiti di uno stretto monitoraggio clinico durante i primi 7-10 giorni dalla somministrazione. La presentazione clinica di solito inizia con febbre, mialgie e debolezza generalizzata, ma può rapidamente progredire fino a ipotensione, tachicardia e ipossia, causando infine disfunzione d'organo che coinvolge fegato, reni o cuore, con citopenie o coagulopatia. La grande potenza e velocità di moltiplicazione di questi linfociti può, infatti, creare violente reazioni, con il rilascio di molecole infiammatorie, le citochine appunto, e il conseguente sviluppo di tutta una serie di sintomi che vanno da disturbi simil-influenzali lievi o moderati, facilmente gestibili, a manifestazioni più gravi, che possono condurre in rianimazione. La classificazione CRS è ampia e si è evoluta nel tempo, rendendo estremamente difficili i confronti di tossicità tra prodotti e prove. Per questi motivi e poiché la CRS associata alle cellule dell'effettore immunitario può essere fatale se non riconosciuta e trattata tempestivamente, è necessario un sistema di classificazione CRS più accurata.

Insieme alla CRS, un'altra tossicità comune osservata dopo la terapia con cellule T CAR è la neurotossicità. La sindrome da neurotossicità associata alle cellule dell'effettore immunitario (ICANS) può manifestarsi come delirio, encefalopatia, afasia, letargia, difficoltà di concentrazione, agitazione, tremore, convulsioni e, raramente, edema cerebrale. Inoltre, il mal di testa è molto comune e potrebbe non rappresentare di per sé la neurotossicità. Considerata in precedenza in aggregato con CRS, la neurotossicità è ora trattata come un'entità separata a causa del suo tempismo distinto e della risposta all'intervento. I sintomi neurologici possono manifestarsi durante o più comunemente dopo i sintomi della CRS (ma raramente prima della CRS). L'ASTCT ha sviluppato un criterio di classificazione, noto come Consensus Grading ed è il primo sistema a collegare un grado specifico a un algoritmo di trattamento suggerito riconoscendo la disparità negli schemi di classificazione pubblicati e la necessità di armonizzare le definizioni e i sistemi di classificazione per CRS e neurotossicità.

I criteri di classificazione per la CRS ruotano intorno all'ipossia che richiede l'integrazione di ossigeno, ipotensione e altre tossicità per gli organi terminali. L'ipotensione sensibile ai vasopressori a basso dosaggio è stata considerata una CRS di grado 2. Le prime esperienze hanno dimostrato che la dipendenza da soli fluidi per via endovenosa (IVF) da sola per gestire



l'ipotensione persistente era inferiore all'uso precoce del vasopressore a causa di una significativa perdita capillare e conseguente edema polmonare. Inoltre, i pazienti che sono facilmente gestibili con vasopressori minimi sono decisamente distinti in termini di gravità della CRS da quelli che richiedono vasopressori ad alte dosi o multipli, una differenza chiave spiegata dai criteri di classificazione. Allo stesso modo, lo schema di classificazione distingue tra quei pazienti che richiedono una minima integrazione di ossigeno e quelli che necessitano di un'integrazione aggressiva o un supporto continuo di pressione delle vie aeree (CPAP). Una frazione di ossigeno inspirato (FiO<sub>2</sub>) del 40% è stata scelta arbitrariamente come linea di demarcazione tra CRS di grado 2 e 3. Analogamente ai pazienti che richiedono un supporto vasopressore a basso dosaggio rispetto ad un aggressivo, i pazienti che richiedono una minima integrazione di ossigeno sono distinti in termini di gravità da quelli che richiedono un intervento più aggressivo, che vanno dalla CPAP all'intubazione. L'intubazione innesca il grado 4.

Figura 2-ASTCT CRS Consensus Grading

Parametro CRS	Grado 1	Grado 2	Livello 3	Grado 4
Febbre*	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}$
		Con		
Ipotensione	Nessuna	Non richiede vasopressori	Richiede un vasopressore con o senza vasopressina	Richiede più vasopressori (esclusa vasopressina)
		E / o †		
L'ipossia	Nessuna	Richiede cannula nasale a basso flusso ‡ o blow-by	Richiede cannula nasale ad alto flusso ‡, maschera facciale, maschera non magreather o maschera Venturi	Richiesta di pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)

### CRS di grado 1

Definiamo CRS di grado 1 come febbre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) con o senza sintomi costituzionali come mialgia, artralgia e malessere, sono di per sé non specifici; tuttavia, quando coincide con la febbre nei tempi previsti, l'eziologia della CRS è più probabile. La febbre è definita come una temperatura

$\geq 38^{\circ}\text{C}$  non attribuibile ad altre cause. Nei pazienti con CRS che ricevono quindi una terapia antipiretica o anticitocina come tocilizumab o steroidi, la febbre non è più richiesta per classificare la gravità CRS successiva. In questo caso, la classificazione CRS è guidata da ipotensione e / o ipossia.

### CRS di grado 2

Definiamo CRS di grado 2 come febbre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) con ipotensione che non richiede vasopressori e/o ipossia che richiede l'uso di ossigeno erogato dalla cannula nasale a basso flusso ( $\leq 6$  L/minuto). Il Consensus grading ha tentato di separare i pazienti che richiedono un supporto vasopressore minimo da quelli che richiedono un uso vasopressore intensivo e quelli che richiedono una minima integrazione di ossigeno da quelli che richiedono assistenza più aggressiva. Ciò è dato dal fatto che l'intervento con la terapia con anticitocine come il tocilizumab, nonché i corticosteroidi precoci, prolungati o ad alte dosi, avrebbe abrogato la risposta antitumorale. Tuttavia, è importante riconoscere che la febbre potrebbe non essere sempre presente contemporaneamente a ipotensione o ipossia perché potrebbe essere mascherata da interventi come antipiretici, terapia con anticitocine e/o corticosteroidi, mentre ipotensione e ipossia potrebbero richiedere più tempo per risolversi.

### CRS di grado 3

Definiamo CRS di grado 3 come febbre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) con ipotensione che richiede 1 vasopressore con o senza vasopressina e/o ipossia che richiede cannula nasale ad alto flusso ( $> 6$  L/minuto), maschera facciale, non attribuibile a qualsiasi altra causa. Per distinguere la severità della CRS tenendo conto dell'ipotensione, definisce il grado 3 la necessità di un solo farmaco vasopressore, mentre la necessità di vasopressori multipli definisce il grado 4. Per quanto riguarda l'ipossia, il grado di CRS è dato dal dispositivo utilizzato per fornire ossigeno; ad esempio, una cannula nasale semplice a basso flusso ( $\leq 6$  L/minuto) è considerata di grado 2, mentre i dispositivi ad alto flusso sono di grado 3. Questa distinzione serve da surrogato per la gravità del deficit di ossigenazione.

#### CRS di grado 4

Definiamo CRS di grado 4 come febbre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) con ipotensione che richiede vasopressori multipli (esclusa la vasopressina) e/o ipossia che richiedono pressione positiva (ad es. CPAP, pressione positiva delle vie aeree bilivello, intubazione, ventilazione meccanica) non imputabili ad altre cause. Indipendentemente dalla dose cumulativa totale, l'uso di vasopressori multipli costituisce CRS di grado 4. Con il progredire della CRS, la perdita capillare porta spesso a edema polmonare e compromissione della ventilazione oltre all'ossigenazione. Questi pazienti tendono a rispondere alla ventilazione a pressione positiva, che può essere realizzata in diversi modi, fino all'intubazione e alla ventilazione meccanica incluse. Qualsiasi utilizzo della ventilazione a pressione positiva costituisce un CRS di grado 4.

L'intubazione può essere indicata in pazienti con grado di neurotossicità che altera la capacità di mantenere pervie le vie aeree.

#### CRS di grado 5

Il grado 5 è definito come morte dovuta a CRS.

I sintomi comuni di CRS non sono esclusivi di CRS. Occorre dunque escludere altre cause di febbre, ipotensione, instabilità emodinamica e/o difficoltà respiratoria, come un'infezione travolgente. Deve essere presente una ragionevole relazione temporale con la terapia cellulare. Sebbene la CRS associata alla terapia CAR-T possa avere un inizio ritardato, si presenta raramente oltre 14 giorni dopo l'inizio della terapia. I pazienti che presentano sintomi coerenti con la CRS al di fuori di questa finestra devono essere attentamente valutati per altre cause.

Il medico referente della terapia intensiva viene contattato, tramite FAX al numero 7386 che la UTI dovrà re-inviare come conferma dell'avvenuta ricezione, (R75-051-2UN Comunicazione alla Terapia Intensiva di paziente sottoposto a terapia CAR-T):

Il giorno dell'afesi, alla fine della procedura di raccolta, per comunicare la data prevista dell'infusione.

Al ricovero del paziente è chiesta consulenza rianimatoria. Viene ricontattato la mattina dell'infusione oltre che con FAX (vedi R75-051-2UN), al numero fisso del servizio di emergenza interna 0965397147.

Il paziente durante il trattamento deve essere sottoposto a monitoraggio dei parametri vitali.

Nel momento in cui presenta CRS di grado 2, gli infermieri del reparto provvedono a contattare il medico rianimatore per allertarlo in caso di eventuale peggioramento e provvedono al trattamento

del sintomo. In caso di insorgenza di CRS di grado 3, si allerta il rianimatore per consulenza. In caso di insorgenza di CRS di grado 4, si contatta il medico rianimatore e ci si attiva per il trasferimento del paziente in terapia intensiva. In questo caso, il medico trapiantologo dovrà accertarsi che in cartella sia presente:

- una breve relazione con i dati anamnestici e clinici, con particolare riferimento alla terapia in corso;
- lo schema per il trattamento della CRS in uso e l'eventuale schema di trattamento nello specifico protocollo clinico.

Il paziente rientra nel reparto d'origine solo dopo che sarà svezzato dai vasopressori e non avrà necessità di supporto ventilatorio invasivo o casco.

Si ritiene che il paziente abbia ancora CRS, anche in assenza di febbre, fino a quando tutti i segni e sintomi che portano alla diagnosi di CRS non si saranno risolti.

### **13.1.2 Tossicità neurologica**

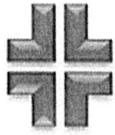
Eventi neurologici sono stati osservati nei pazienti sottoposti a terapia con CAR-T, ma tali eventi non sono prevedibili. Il meccanismo esatto non è ancora chiaro, ma si ritiene che la fisiopatologia includa disfunzioni endoteliali e/o microangiopatiche (citochine che passano la barriera ematoencefalica piuttosto che tossicità diretta).

#### Presentazione clinica

Può essere concomitante alla CRS, esordire alla risoluzione della CRS o avvenire in assenza di CRS, sebbene neurotossicità senza alcuna manifestazione di CRS sono rare e, di solito, di basso grado. I sintomi sono variabili e polimorfi: agitazione, alterato stato di coscienza, afasia, confusione, delirium, disorientamento, encefalopatia, cefalea, mutismo, tremore e crisi epilettiche. Può essere di lieve entità o anche life-threatening o fatale.

Si verifica da dopo l'infusione fino a 8 settimane dopo l'infusione. Tuttavia un'insorgenza ulteriormente ritardata può accadere e deve essere preso in considerazione.

Il termine CAR-T related encefalopathy syndrome (CRES) è stato proposto per descrivere la neurotossicità associata ai CAR-T. Tuttavia, nonostante l'encefalopatia sia la caratteristica dominante, nel nuovo consensus si preferisce utilizzare il termine Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) in modo da includere tutti sintomi neurologici conseguenti a terapie conseguenti a terapie immuno-effettrici.



### Grading

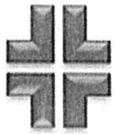
Tabella 3. ASTCT ICANS Consensus Grading (da Lee et al., BBMT 2019)

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

Tabella 4. ICE score

ICE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orientation:</b> orientation to year, month, city, hospital: 4 points</li> <li>• <b>Naming:</b> ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points</li> <li>• <b>Following commands:</b> ability to follow simple commands (eg, "Show me 2 fingers" or "Close your eyes and stick out your tongue"): 1 point</li> <li>• <b>Writing:</b> ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 point</li> <li>• <b>Attention:</b> ability to count backwards from 100 by 10: 1 point</li> </ul>

- Il grado ICANS è determinato dall'evento con grado maggiore (score ICE, stato di coscienza, crisi epilettiche, alterazioni motorie, ipertensione endocranica/edema cerebrale) non attribuibile ad altre cause.



- Un paziente con ICE 0 in presenza di afasia, se risvegliabile è considerato un ICANS 3, se non risvegliabile un ICANS 4.
- L'ipertensione endocranica può essere valutata da neuroimaging (ripetuto, specie se grado 3-4), fundus oculi (papilledema), misurazione della pressione liquorale in posizione supina e sempre dopo neuroimaging.
- L'emorragia cerebrale, con o senza edema associato, non è considerata un aspetto di neurotossicità e non rientra nel grading ICANS.
- CTCAE v5.0 verrà utilizzato per monitorare sintomi più aspecifici (tremore, cefalea, mioclono, allucinazioni, afasia), non incluse nell'ICANS. Esse tuttavia possono rappresentare dei red flags per l'instaurarsi di un quadro di vera neurotossicità e vanno sistematicamente monitorate.

### 13.1.3 Trattamento delle complicanze della terapia con CAR-T

- CRS senza sindrome neurologica

Il trattamento della CRS, quando non è presente tossicità neurologica, è mostrato nella Tabella 2.

Tabella 2. Trattamento della CRS in assenza di sindrome neurologica

Grado della CRS	Terapia di supporto	<u>Tocilizumab</u>	Steroidi	Follow-up
CRS grado 1	Standard of care	NO	NO	Stretta osservazione, <u>tocilizumab</u> se non migliora dopo 24 ore
CRS grado 2	Consulenza rianimatoria	SI 8 mg/kg IV in 1 ora, senza superare 800 mg)	SI se non risponde in 24 dopo <u>max</u> 3 dosi di <u>tocilizumab</u> trattare come grado 3	Se non migliora dopo 2 dosi di <u>tocilizumab</u> : somministrare anche steroide come nel grado 3 in associazione alla terza dose di <u>tocilizumab</u> .
CRS grado 3	Consulenza rianimatoria per valutazione trasferimento UTI	SI come grado 2	SI <u>metilprednisolone</u> 1 mg/kg <u>ev</u> x 2 volte/die	
CRS grado 4	Trasferimento in UTI	SI come grado 2	SI <u>metilprednisolone</u> 1 mg/kg <u>ev</u> x3 volte/die	Se ancora non migliora: somministrare a seguire steroide ad alte dosi, <u>siltuximab</u> e/o filtri

In presenza di CRS grado 1 il paziente viene solo osservato strettamente. A partire grado 2 si somministra sempre tocilizumab, che può essere ripetuto fino a 3 volte nelle 24 ore. Se è necessario somministrare la terza dose per non risposta, a questa si assocerà lo steroide come nella CRS di grado 3.

La CRS di grado 3 e 4 vengono sempre trattate con tocilizumab e steroide e in caso di non risposta, si potranno utilizzare altri farmaci anti-citochine come il siltuximab o dei filtri. Il paziente sarà sempre trasferito in ICU in caso di CRS di grado 3 e 4. Nel caso di CRS di grado 2, in assenza di CRES, potrebbe essere trasferito ma si valuterà caso per caso.

La gestione del paziente con CRES/ICANS e del paziente con CRS associata a CRES/ICANS sono descritte nel paragrafo "Tossicità neurologica".

- ICANS senza CRS

Per la gestione della tossicità neurologica presso il nostro Ospedale si seguirà il protocollo neurologico redatto con l'Unità di Neurologia. (Vedi allegati A75-050-3UN e A75-051-2UN).

Nello specifico, per quanto riguarda il trattamento si segue lo schema mostrato in Tabella 5.

Tabella 5. ICANS senza CRS

Grado ICANS	Terapia di supporto	<u>Tocilizumab</u>	Steroidi	Follow-up
ICANS grado 1	Standard of care	no	no	Stretta osservazione
ICANS grado 2	Consulenza rianimatoria	no	SI <u>Desametasone</u> 10 mg <u>ev</u> x 4 volte/die	Se migliora fino a tornare ICANS grado 1: <u>tapering</u> dello steroide in 3-4 giorni
ICANS grado 3	Trasferimento in UTI	no		Se non migliora: prosegui steroide e supporto intensivo
ICANS grado 4	Trasferimento in UTI	no		



### 13.1.4 Trattamento di CRS e ICANS concomitanti

Infine, quando le due sindromi si instaurano contemporaneamente, si seguirà lo schema di seguito riportato in Tabella 6.

Tabella 6. CRS in presenza di tossicità neurologica

Grado	Terapia di supporto	<u>Tocilizumab</u>	Steroidi	Follow-up
CRS grado 1				
+ ICANS gr.1	Standard of care	no	no	Stretta osservazione
+ ICANS gr. $\geq 2$	Consulenza rianimatoria	no	Si <u>Desametasone</u> 10 mg <i>ev</i> x 4 volte/die	Se migliora fino a tornare ICANS grado 1: tapering dello steroide in 3-4 giorni  Se non migliora: prosegui steroide e supporto intensivo
CRS gr. $\geq 2$				
+ ICANS grado 1	Trasferimento in <u>UTI</u> se CRS gr 3-4, considera se gr.2	Si tratta solo la CRS (vedi tabella 2)		
+ ICANS grado 2	Trasferimento in UTI	Si tratta la CRS come da tabella 2 ma si inizia sempre <u>metilprednisolone</u> 1 mg/kg x 2 volte/die, anche se CRS grado 2		
+ ICANS grado 3	Trasferimento in UTI			
+ ICANS grado 4	Trasferimento in UTI			

### 13.1.5 HLH/MAS

HLH sta per Linfoistocitosi emofagocitica (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) e si riferisce ad una sindrome potenzialmente fatale di iper-infiammazione e danno d'organo progressivo immuno-mediato, dovuto a una risposta infiammatoria over-stimulated ma inefficace.

Per MAS (macrophage activated syndrome) si intende quella HLH associata a disturbi reumatologici.

La presentazione clinica è caratterizzata da febbre con epatosplenomegalia, coagulopatia, ipofibrinogenemia e importante iperferritinemia.

La diagnosi di HLH segue i criteri riportati nella tabella sottostante (HLH-2004 criteria):

**Table 1** Histiocyte Society HLH-2004 diagnostic criteria [2, 3]

The diagnosis HLH requires that either 1 or 2 below are fulfilled:

(1) A molecular diagnosis consistent with HLH: Pathological mutations of *PRF1*, *UNC13D*, *STXBP1*, *RAB27A*, *STX11*, *SH2D1A*, or *XIAP*

OR

(2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 out of the 8 criteria below):<sup>a</sup>

(A) Initial diagnostic criteria

- Fever 38.5 °C or more
- Splenomegaly
- Cytopenias (affecting at least 2 of 3 cell lineages in the peripheral blood):
  - Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L)
  - Platelets < 100 × 10<sup>9</sup>/L
  - Neutrophils < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L
- Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
  - Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (i.e., ≥ 265 mg/dL)
  - Fibrinogen ≤ 1.5 g/L
- Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes or liver

(B) New diagnostic criteria

- Low or absent NK-cell activity
- Ferritin ≥ 500 mg/L
- Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Supportive criteria include neurologic symptoms, cerebrospinal pleocytosis, conjugated hyperbilirubinemia and transaminitis, hypoalbuminemia, hyponatremia, elevated D-dimers, and lactate dehydrogenase. The absence of hemophagocytosis (in the bone marrow) does not exclude a diagnosis of HLH

<sup>b</sup>New data show normal variation by age. Level should be compared with age-related norms

Esiste una forma primaria che si manifesta prevalentemente nell'infanzia con mutazione in geni che codificano per proteine essenziali della cytotoxic machinery dei linfociti T e NK. Le forme acquisite, con o senza difetti genetici, sono legate ad infezioni o condizioni non infettive quali

neoplasie, disordini autoimmuni e farmaci (inibitori dell'immune checkpoint, CAR-T, alemtuzumab, etc).

La patogenesi dipende dalla causa: nelle forme primarie, essa è legata al fatto che i linfociti effettori non riescano ad usare le perforine sulle APC per cui queste non morendo continuano a fare stimolazione antigenica e ad essere responsabili quindi di abbondante rilascio di citochine ed infiammazione sistemica a cui si adduce il danno d'organo. I macrofagi attivati endocitano cellule ematiche dando luogo alla emofagocitosi.

Le terapie T cell-engaging sfruttano la risposta immunologica per attaccare le cellule neoplastiche senza coinvolgimento dell'HLA. La tossicità rimane uno delle principali sfide: i sintomi della CRS sono sovrapponibili alla HLH/MAS.

### 13.1.6 Tumor Lysis Syndrome (TLS)

È una complicanza metabolica potenzialmente fatale che avviene quando le cellule tumorali vadano incontro a morte, spontaneamente o più spesso come effetto di terapia citoreduttiva.

È caratterizzata da iperuricemia e squilibri idroelettrolitici (ipocaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia). Una non tempestiva correzione di tali squilibri può rapidamente portare a danno renale, crisi epilettiche e aritmie cardiache.

Definizioni:

TLS laboratoristica, definita alla presenza di 2 dei seguenti criteri:

- Uricemia  $>8$  mg/dL o aumento del 25% dal livello basale;
- Potassiemia  $>6$  mEq/L o aumento del 25% dal livello basale;
- Fosforemia  $>4.5$  mg/dL o aumento del 25% dal livello basale.

TLS clinica, definita alla presenza di uno o più dei seguenti criteri, non diversamente spiegabili:

- creatinina  $>1.5$  volte il limite superiore (possibilmente età aggiustato);
- ipocalcemia sintomatica;
- aritmia cardiaca;

Per ridurre i rischi di TLS si procederà nel seguente modo:

- profilassi con allopurinolo in pazienti con uricemia normale;
- profilassi con ipouricemizzanti alternativi in caso di intolleranza;
- iperidratazione a partire da 24 h prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva;
- rasburicase se uricemia persistentemente elevata e/o in caso di TLS clinica;



- controllo 3 volte/settimana di uricemia, calcemia e fosforemia a partire da 24 h ore prima dell’inizio della terapia linfodepletante per 2 settimane poi 1 vv/settimana.

### 13.2 Medium-term complications

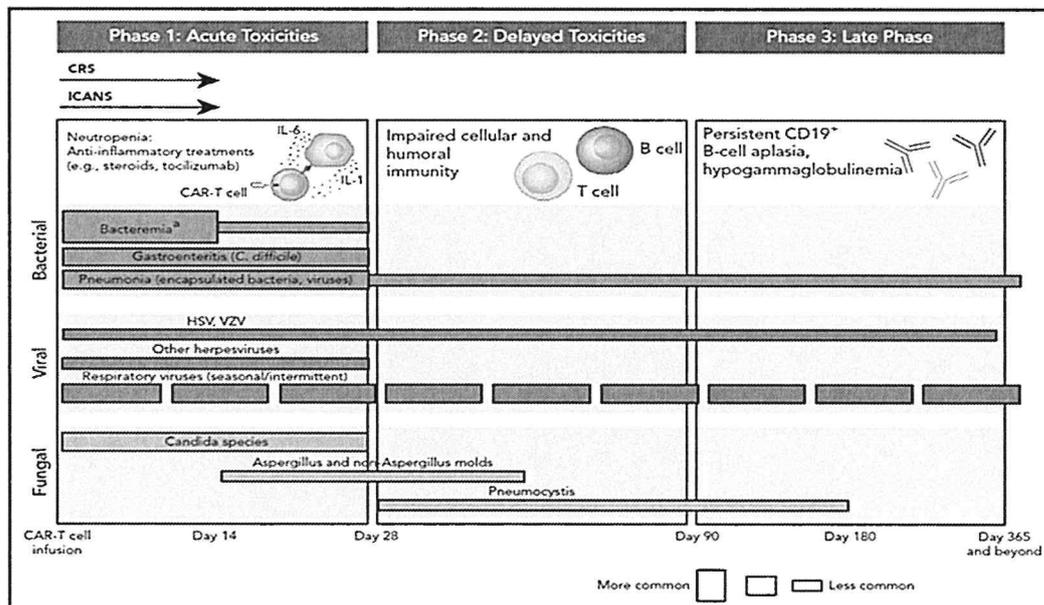
Principali indicazioni per il monitoraggio del paziente nel periodo day+28 – day+100:

Test	Purpose	Frequency	Comment
FBC, biochemistry panel, LDH, fibrinogen, CRP	Standard follow-up	At every visit and as clinically indicated	
CMV, EBV, adenovirus	Viral reactivation	As clinically indicated	
Quantitative immunoglobulins or serum protein electrophoresis	Immune reconstitution	Monthly	Consider IV immunoglobulins
Peripheral blood immunophenotyping – CD3/4/8/16/56/19*	Immune recovery	Once monthly for first 3 months, three monthly thereafter in first year	Guide to anti-infective prophylaxis
CAR T-cell monitoring where kits are available for routine monitoring of anti-CD19 CAR T cells	CAR T-cell persistence	Peripheral blood flow cytometry or transgene by molecular methods as clinically indicated	Not recommended by CAR T-cell manufacturers

FBC: full blood count; LDH: lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein; CMV: cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; IV: intravenous; CAR: chimeric antigen receptor.

#### 13.2.1 Infezioni

Gli eventi infettivi si sono verificati con frequenza dal 38% al 70% fra i pazienti trattati nei trial clinici con gli agenti attualmente approvati. Fattori di rischio favorenti sono rappresentati da: chemio-immunoterapia antecedente, eventuale trapianto di CSE autologo/allogenico, neutropenia prolungata, deplezione dei linfociti B e conseguente ipogammaglobulinemia.



Joshua A. Hill, Susan K. Sagg; How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood* 2020; 136 (8): 925-935.

Nei primi 30 giorni le infezioni sono per la quasi totalità di origine batterica, dipendendo prevalentemente dalla neutropenia secondaria alla terapia linfodepletiva. La profilassi con chinolonici non è pertanto indicata, ma va considerata nel caso in cui il periodo di neutropenia sia prolungato (> 30 giorni).

Durante il periodo a medio-lungo termine dall'infusione di CAR-T l'incidenza di infezioni batteriche subisce un notevole decremento, sussistendo prevalentemente come polmoniti da batteri capsulati. Nel lungo termine gli eventi infettivi sono il riflesso del deficit di Ig (sino al 46% al giorno 90) e della linfopenia prolungata.

In considerazione del potenziale effetto pro-infiammatorio, anche in presenza di infezione associata a neutropenia prolungata la mielostimolazione con G-CSF o GM-CSF è controindicata sino al giorno +21 dalla reinfusione delle CAR-T ed in ogni caso ad avvenuta risoluzione della CRS qualora essa sia presente.

Le infezioni da muffe quali *Aspergillus* si verificano con frequenza rara, osservate soprattutto in paziente affetti da ALL e precedentemente sottoposti a trapianto allogenico (HSCT).

E' raccomandata la profilassi anti *Pneumocystis* con cotrimossazolo per almeno un anno dalla infusione delle CAR-T o comunque sino a recupero di una conta linfocitaria adeguata.

Ad oggi non sussistono evidenze che pongano in risalto la problematica di riattivazione di virus Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) ed HHV6: non vi è pertanto indicazione a monitoraggio periodico delle viremie ma solo su indicazione clinica.

Permane invece l'indicazione alla profilassi per VZV con aciclovir o valaciclovir.

Per i pazienti con anamnesi positiva per infezione cronica da HBV è raccomandato l'utilizzo di tenofovir in profilassi.

Di seguito le raccomandazioni EBMT per la profilassi anti-infettiva:

Tifats	EBMT recommendation	Comment	
Neutropenia	G-CSF should be used according to published guidelines	G-CSF to shorten duration of neutropenia from 14 days post-infusion can be considered	Avoid if patient has CRS or ICANS. There are theoretical concerns regarding macrophage activation
Antibacterial prophylaxis	Not recommended	Not recommended*	Can be considered in case of prolonged neutropenia and should be based on local guidelines e.g. with levofloxacin or ciprofloxacin
Anti-viral prophylaxis	Subjects should receive prophylaxis for infection with herpes virus, according to NCCN guidelines or standard institutional practice	Valaciclovir 500 mg bid or aciclovir 800 mg bd	Start from LD conditioning until 1 year post-CAR T-cell infusion and/or until CD4+ count >0.2x10 <sup>9</sup> /L
Anti-pneumocystis prophylaxis	Subjects should receive prophylaxis for infection with <i>Pneumocystis pneumonia</i> , according to NCCN guidelines or standard institutional practice	Co-trimoxazole 480 mg once daily or 960 mg three times each week. To start from LD conditioning until 1 year post-CAR T-cell infusion and/or until CD4+ count >0.2x10 <sup>9</sup> /L	Can be started later depending on center guidelines. In case of co-trimoxazole allergy, pentamidine inhalation (300 mg once every month), dapsone 100 mg daily or atovaquone 1500 mg once daily are other agents to consider
Systemic anti-fungal prophylaxis	Subjects should receive prophylaxis for fungal infections according to NCCN guidelines or standard institutional practice	Not recommended routinely; however, consider in patients with prolonged neutropenia and on corticosteroids	In patients with prior allo-HCT, prior invasive aspergillosis and those receiving corticosteroids, posaconazole prophylaxis should be considered
IV immunoglobulins	Gammaglobulin will be administered for hypogammaglobulinaemia according to institutional guidelines. At a minimum, trough IgG levels should be kept above 400 mg/dL, especially in the setting of infection	Routine in children, consider in adults who have had infections with encapsulated organisms	Clinical evidence does not support routine use in adults following allo-HCT

### 13.2.3 Sindrome emofagocitica (HLH) ritardata

Complicanza rara causata da una attivazione incontrollata dei monociti-macrofagi mediata da citochine pro-infiammatorie (IL6, IL1), può insorgere sia in fase precoce che successivamente al giorno +28 (HLH delayed). I criteri diagnostici ed il management della HLH nel setting CAR-T non si discostano dallo standard generale in vigore per le altre forme di sindrome emofagocitica (es. di trattamento: HD-Ig, etoposide, inibitori interleuchine).

### 13.2.4 Aplasia B-cellulare

L'azione off-target delle CAR-T provoca una persistente aplasia della linea B linfocitaria: tale effetto riflette l'attività e la persistenza delle cellule CAR-T nel suo complesso e va pertanto monitorato quale surrogato dei suddetti parametri di efficacia notoriamente importanti per la prognosi dopo terapia con CAR-T. E' pertanto raccomandata una valutazione mensile dell'immunoricostruzione linfocitaria (valutazione CD3/4/8/19) nei primi 90 giorni dall'infusione e successivamente a cadenza trimestrale per il primo anno dal trattamento.

### 13.2.5 Ipogammaglobulinemia

Conseguenza diretta della deplezione del compartimento B linfocitario. La severa ipogammaglobulinemia rende il paziente più soggetto a infezioni da capsulati (OPSI), riattivazioni virali (HSV/VZV, EBV, CMV etc.) e più raramente a Leucoencefalopatia Progressiva Multifocale (PML).

Tutti i pazienti con valori di IgG < 400 mg/dL devono essere sottoposti a terapia sostitutiva con Ig-Vena, 0.3 mg/kg iv o s.c una volta al mese (per i bambini il cut-off di IgG da mantenere è di almeno 500mg/dl).

Se il livello di IgG si mantiene tra 400-600mg/dl ma il paziente va incontro a gravi e/o frequenti episodi infettivi vi è comunque indicazione a reintegro con Ig-Vena.

Allo stesso modo se le IgG totali risultano superiori a 600mg/dl ma si verificano gravi e/o frequenti episodi infettivi è raccomandato valutare il dosaggio di IgM, IgA e le IgG specifiche per batteri (sierotipi di pneumococco, tetano, difterite) ed in base a ciò valutare reintegro Ig-Vena e/o vaccinazione.

### 13.2.6 Supporto psicologico

Il trattamento con cellule CAR-T e ciò che ne consegue (lungo periodo di isolamento e lontananza dalla propria abitazione) sottopone il paziente ad alti livelli di ansia e stress psicofisico. Pertanto è raccomandato un precoce referral del paziente al Servizio di Psicologia anche per eventuale

counseling successivo. E' inoltre fondamentale accertarsi che il paziente ed il suo caregiver siano correttamente informati e ben consapevoli dei rischi e delle precauzioni cui ottemperare, compreso il rapido riconoscimento dei sintomi e segni di CRS ed ICANS.

### 13.3 Late effects

Oltre giorno +100, costituite da citopenia prolungata ed ipogammaglobulinemia, cui si aggiunge un supposto rischio aumentato per neoplasie secondarie e malattie autoimmuni.

I dati a disposizione sulle complicanze a lungo termine dopo terapia con CAR-T sono ancora limitati in quanto solamente una piccola coorte di pazienti ha superato i 2 anni di follow-up.

Le principali tossicità identificate in questa fase sono la citopenia prolungata e l'ipogammaglobulinemia.

Esistono inoltre supposizione su un possibile rischio aumentato di neoplasie secondarie, patologie neurologiche e malattie autoimmuni.

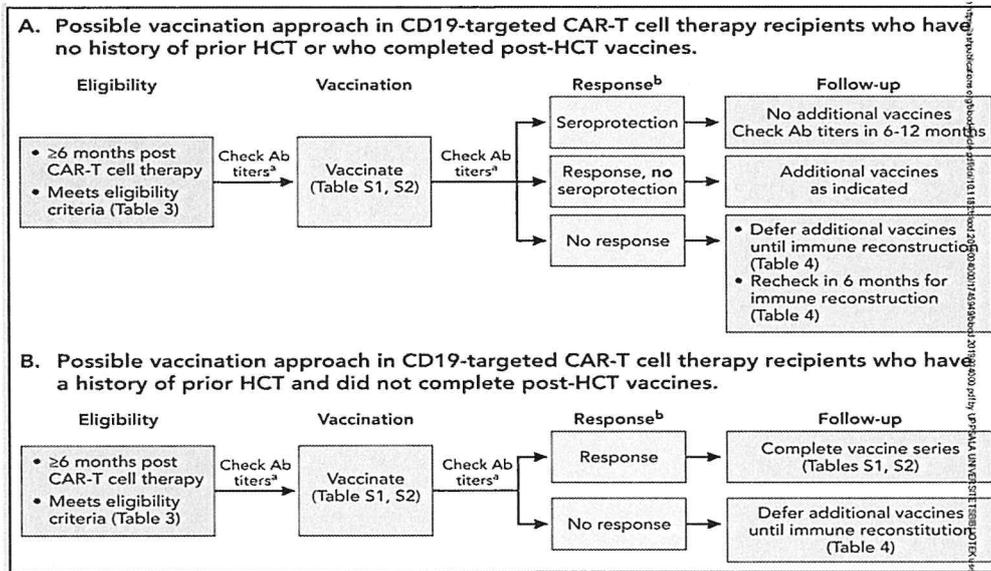
Data la possibile insorgenza/persistenza di effetti avversi nel lungo periodo dopo terapia con CAR-T, le agenzie EMA e EBMT hanno posto indicazione a follow-up dei pazienti sino a 15 anni dal trattamento.

## 14. Vaccinazioni

In considerazione della persistente deplezione dei linfociti B il ruolo delle vaccinazioni post terapia CAR-T rimane da chiarire; in ogni caso qualora sia effettuata è indicata la successiva valutazione specifica anticorpale per verificare la risposta vaccinale.

**Table 3. Eligibility criteria for vaccinations after CD19-targeted CAR-T cell therapy**

INDICATIONS*
<p><b>Killed/inactivated vaccines<sup>b</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 6 months post-CD19-targeted CAR-T cell therapy</li> <li>• ≥ 2 months since last immunoglobulin treatment. A trial off of supplemental immunoglobulins can be considered in patients without chronic or serious bacterial infections in the preceding 6 months.</li> </ul> <p><b>Live and non-live adjuvant vaccines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1-year post-CD19-targeted CAR-T cell therapy</li> </ul>
CONTRAINDICATIONS*
<p><b>Killed/inactivated vaccines<sup>b</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplemental immunoglobulins within the past 2 months</li> <li>• Receiving immunosuppressive therapy that reduces T cell or B cell function or active symptoms of graft-versus-host disease that requires treatment</li> <li>• Administration of an anti-CD20 or anti-CD19 agent within the past 6 months</li> <li>• Actively receiving chemotherapy<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Live and non-live adjuvant vaccines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration of an anti-CD20 or anti-CD19 agent within the past 6 months</li> <li>• ≤ 1-year post-CD19-targeted CAR-T cell therapy</li> <li>• ≤ 2 years post-autologous or allogeneic HCT</li> <li>• ≤ 1 year off all systemic immunosuppressive therapy</li> <li>• ≤ 6 months after last dose of supplemental immunoglobulins</li> <li>• Absolute CD4<sup>+</sup> T cell count &lt;200 cells/mm<sup>3</sup></li> <li>• Absolute CD19-positive or CD20-positive B cell count &lt;20 cells/mm<sup>3</sup></li> <li>• Actively receiving chemotherapy<sup>c</sup></li> </ul>
<p>*Patients who previously received a HCT should also meet HCT-related criteria. These recommendations are irrespective of ongoing CD19-positive B cell aplasia.</p> <p><sup>b</sup>For seasonal influenza vaccination, all patients should receive the annual vaccine irrespective of the above criteria.</p> <p><sup>c</sup>Vaccination may be considered in patients who are receiving certain therapies that do not suppress T cell and B cell responses, such as checkpoint inhibitors, immunomodulatory agents (e.g. lenalidomide), tyrosine kinase inhibitors, and select other agents.</p>



**Table 4. Immune reconstitution criteria for considering repeat vaccination attempts in non-responders**

**Criteria**

Detectable serum IgA\* (>6 mg/dL) **AND**

CD19 or CD20 B cell count >20 cells/mm<sup>3</sup> **AND**

CD4\* T cell count >200 cells/mm<sup>3</sup>

\*Indicates potential ability to "class switch"

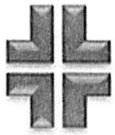
**15. Follow-up clinico-laboratoristico**

La rivalutazione clinica-laboratoristica deve prevedere, nei pazienti privi di problematiche, frequenza quantomeno a cadenza trimestrale durante il primo anno dalla terapia e successivamente cadenza annuale fino al quindicesimo anno post-trattamento.

E' raccomandata l'istituzione di un team multidisciplinare per il management degli effetti tardivi (problematiche immunologiche, endocrinologiche ecc.) in analogia a quanto avviene per i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE.

Il Clinico ha il compito di monitorare sistematicamente i seguenti parametri di outcome:

- disease status – remission, minimal residual disease, relapse, management of relapse, death (monitoraggio AIFA sino a 15 anni);
- trattamenti successivi alla terapia CAR-T (incluso eventuale HSCT);
- eventi infettivi;



- status immunologico (dosaggio Ig, sottopopolazioni linfocitarie, persistenza CAR-T);
- neoplasie secondarie (incluse neoplasie mieloidi successive);
- patologie autoimmuni, endocrinologiche, riproduttive;
- status neuro-psicologico;
- valutazione cardiovascolare e funzione respiratoria.

Raccomandazioni EBMT per cadenza valutazione clinica/laboratoristica e test da eseguire nel follow-up a lungo termine dei pazienti sottoposti a terapia CAR-T:

Post CAR-T	Stable patients	Complications	Disease monitoring	Comment
Day +100 to 1 year	Three-monthly	As clinically indicated	Frequency of visits required is disease-specific and monitoring could be performed by CAR T-cell center or referring clinician	Patients who proceed to subsequent allo-HCT, cytotoxic therapy and/or immune effector cell therapy should be followed as per Majhail <i>et al.</i> 2012 <sup>25</sup>
One year to 15 years	Annually			

CAR: chimeric antigen receptor; allo-HCT: allogeneic hematopoietic cell transplantation

Test	Purpose	Frequency	Comment
Full blood count, biochemistry panel	Standard follow-up	At every visit	
Viral infection (PB PCR, NPA)	Viral reactivation	As clinically indicated	
Quantitative immunoglobulins ± serum protein electrophoresis	Immune reconstitution	At every visit	
Peripheral blood immunophenotyping – CD3/4/8/16/56/19*	Immune reconstitution	Every second visit	No longer required following normalization
CAR T-cell monitoring where kits are available for routine monitoring of anti-CD19 CAR T*	CAR T-cell persistence	Every visit. However, no longer required when absent for two consecutive tests	Testing for CAR T-cell persistence is not standard. Checking for B-cell depletion as a surrogate marker is an option
Endocrine function and other standard late effects testing appropriate to age	Standard follow-up	As clinically indicated	

PB: peripheral blood; PCR: polymerase chain reaction; NPA: naso-pharyngeal aspirate; CAR: chimeric antigen receptor. \*Equivalent test methods for other immune effector cells as they become available