

IMMUNOTERAPIA E FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI E LLC: ATTUALITÀ E FUTURO

Il percorso assistenziale dei pazienti candidati a
CAR-T

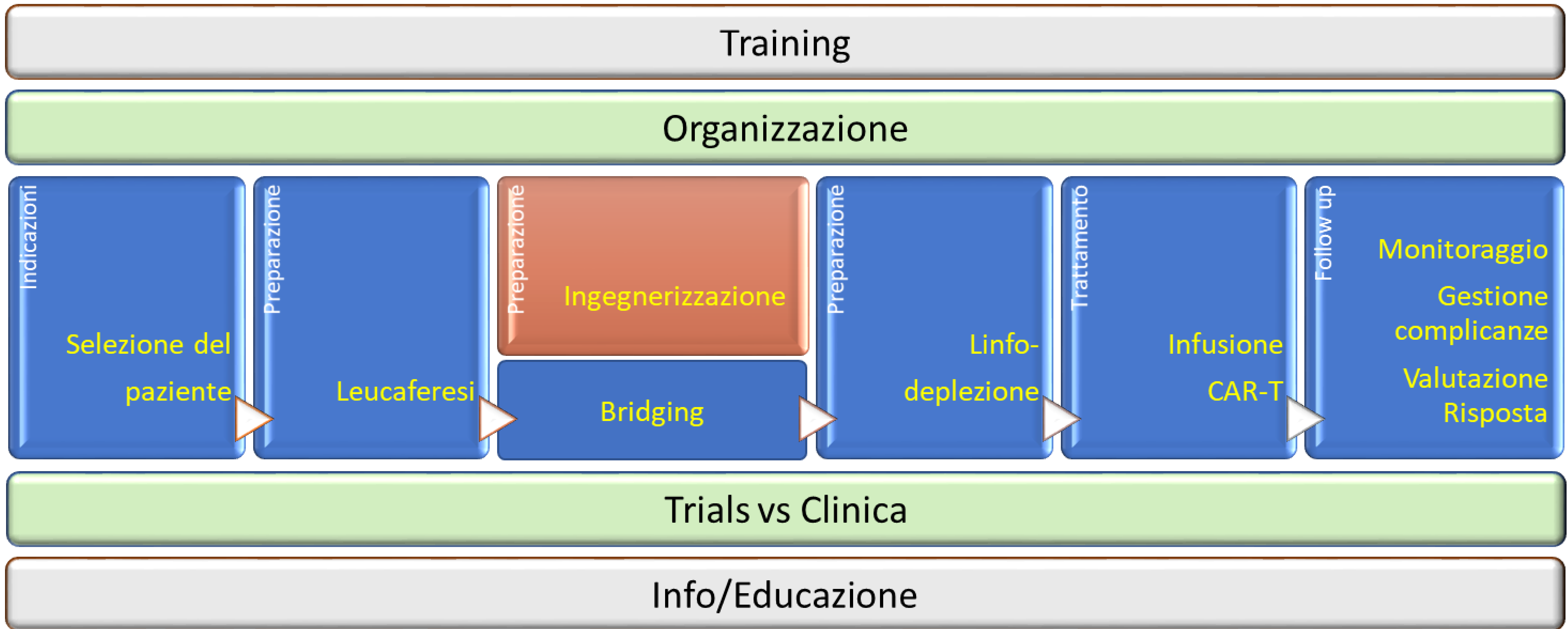
Stefano Botti

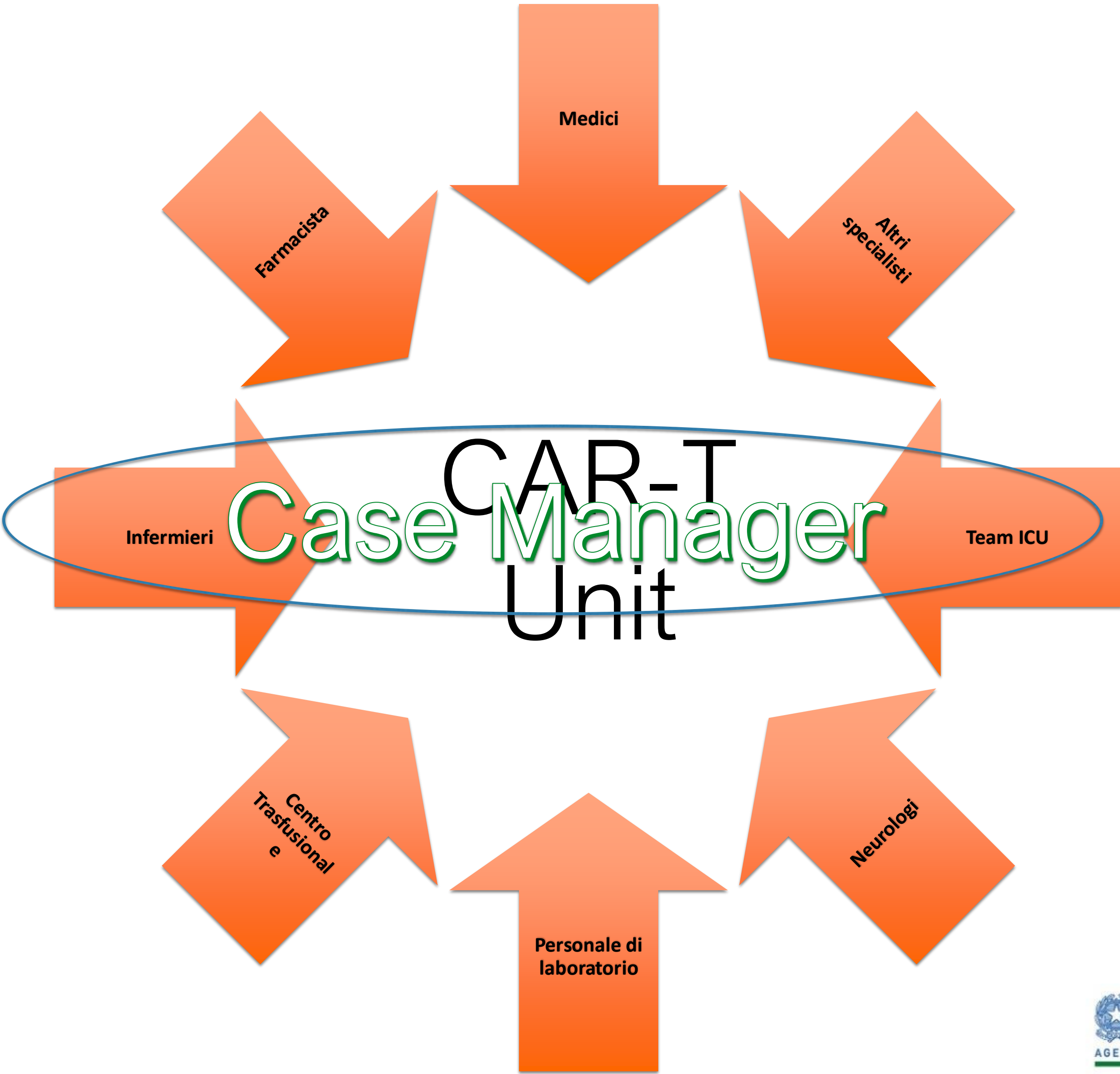
AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

CAR-T Clinical Pathway





MULTIPROFESSIONALITA'



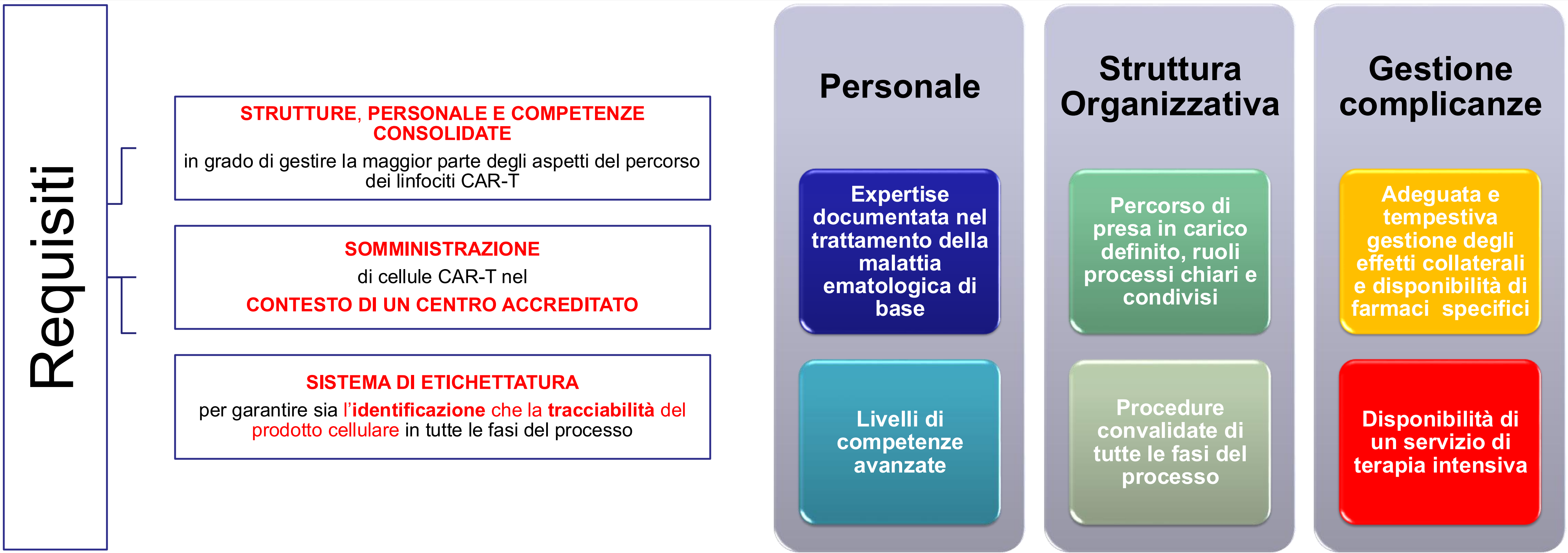
QUALITY MANAGEMENT



COMPANIES

La terapia con CAR-T è un trattamento in continua evoluzione che richiede skills «Clinico Assistenziali Specializzate» che vanno costantemente mantenute.

Richiede Qualificazione e Validazione di Strutture, Sistemi, Processi e Materiali



COMPANIES



Mappatura delle competenze

- Cv aggiornato
- Valutazione iniziale (Skill check list)
- Percorso di inserimento strutturato

Acquisizione e mantenimento delle competenze

- Percorso di inserimento strutturato
- Valutazione periodica delle competenze (Skill check list)
- Matrice delle abilitazioni

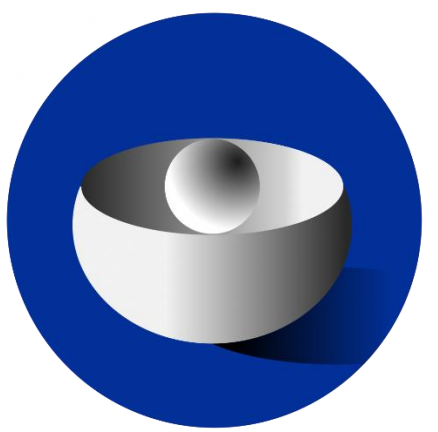
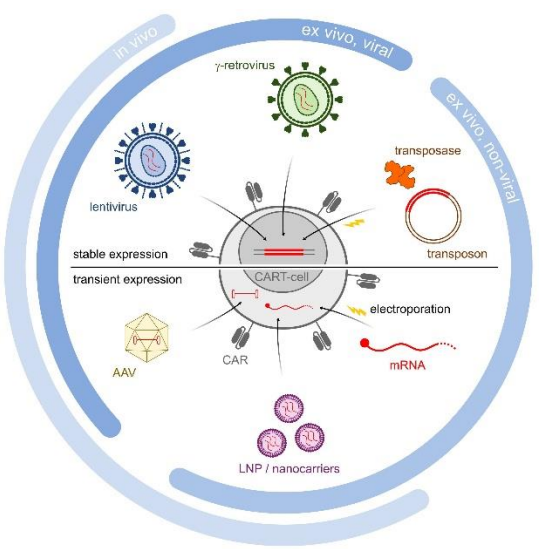
Formazione continua

- Pianificazione annuale corsi di aggiornamento
- Retraining su aspetti della pratica clinica
- Formazione sul campo/Meeting/ Journal Club ecc.

Training Infermieristico

- ✓ Principi della terapia con CAR-T: biologia, meccanismi d'azione, indicazioni, percorsi clinici, studi clinici
- ✓ Conoscenza delle specificità dei prodotti utilizzati: raccomandazioni produttore, AEs, specifiche di gestione e manipolazione
- ✓ Somministrazione delle CAR-T: procedure, SOPs, norme per garantire la safety
- ✓ Caring del paziente immunocompromesso
- ✓ Individuazione precoce e monitoraggio dei segni/sintomi riferibili a tossicità (approccio proattivo)
- ✓ Intervento precoce e gestione delle complicanze

Indicazioni



Farmaco	Indicazione	Produzione/vettore	EMA	AIFA
Tisa-cell	ALL-B - DLBCL	Ex vivo lentivirus	Ago 2018	Ago 2019
	R/R FL		Mag 2019	Lug 2023
Axi-cell	R/R DLBCL - PMBCL			www.nature.com/bmt
	R/R FL			
	DLBCL – HGBCL con ricadu entro 12 mesi o R			
Brexu-cell	R/R MCL			
	R/R ALL-B			
Ide-cell	R/R MM			
Liso-cell	DLBCL – PMBCL – FL			
	R/R HGBCL			
	R/R FL			
Cilta-cell	R/R MM			
Obe-cell	R/R ALL-B	Ex vivo lentivirus	Lug 2025	-
Exa-cell	TDT - SCD	Ex vivo lentivirus	Feb 2024	in valutazione

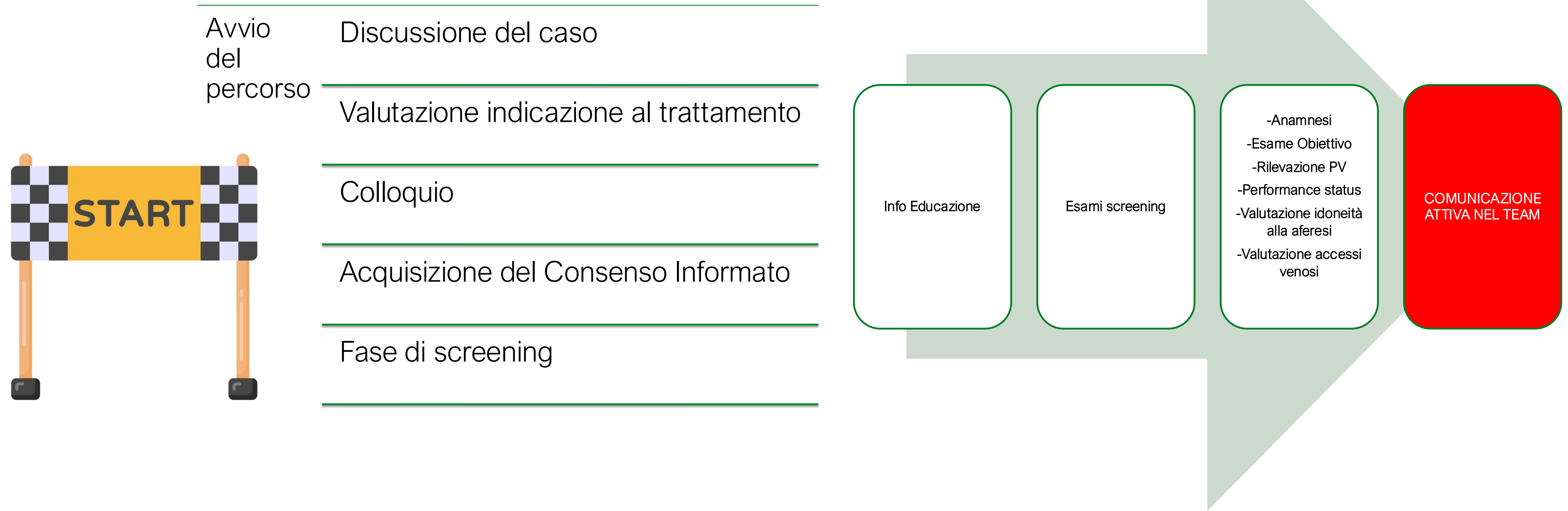
ARTICLE OPEN

Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations

R. Greco ^{1,2,3}, A. Ruggeri ^{1,2,3}, D. P. McLornan ², J. A. Snowden ^{3,4}, T. Alexander ^{5,6}, E. Angelucci ⁷, D. Averbuch ⁸, A. Bazarbachi ⁹, M. D. Hazenberg ^{10,11}, K. Kalwak ¹², M. Kenyon ¹³, H. Mekelenkamp ¹⁴, B. Neven ¹⁵, P. Pedrazzoli ^{16,17}, Z. Peric ¹⁸, A. M. Risitano ¹⁹, I. Sánchez-Ortega ²⁰, F. Ciceri ^{1,21} and A. Sureda ²²

© The Author(s) 2025

Selezione del paziente



CAR-T: un processo complesso e multifase

Aferesi

Valutazione Idoneità

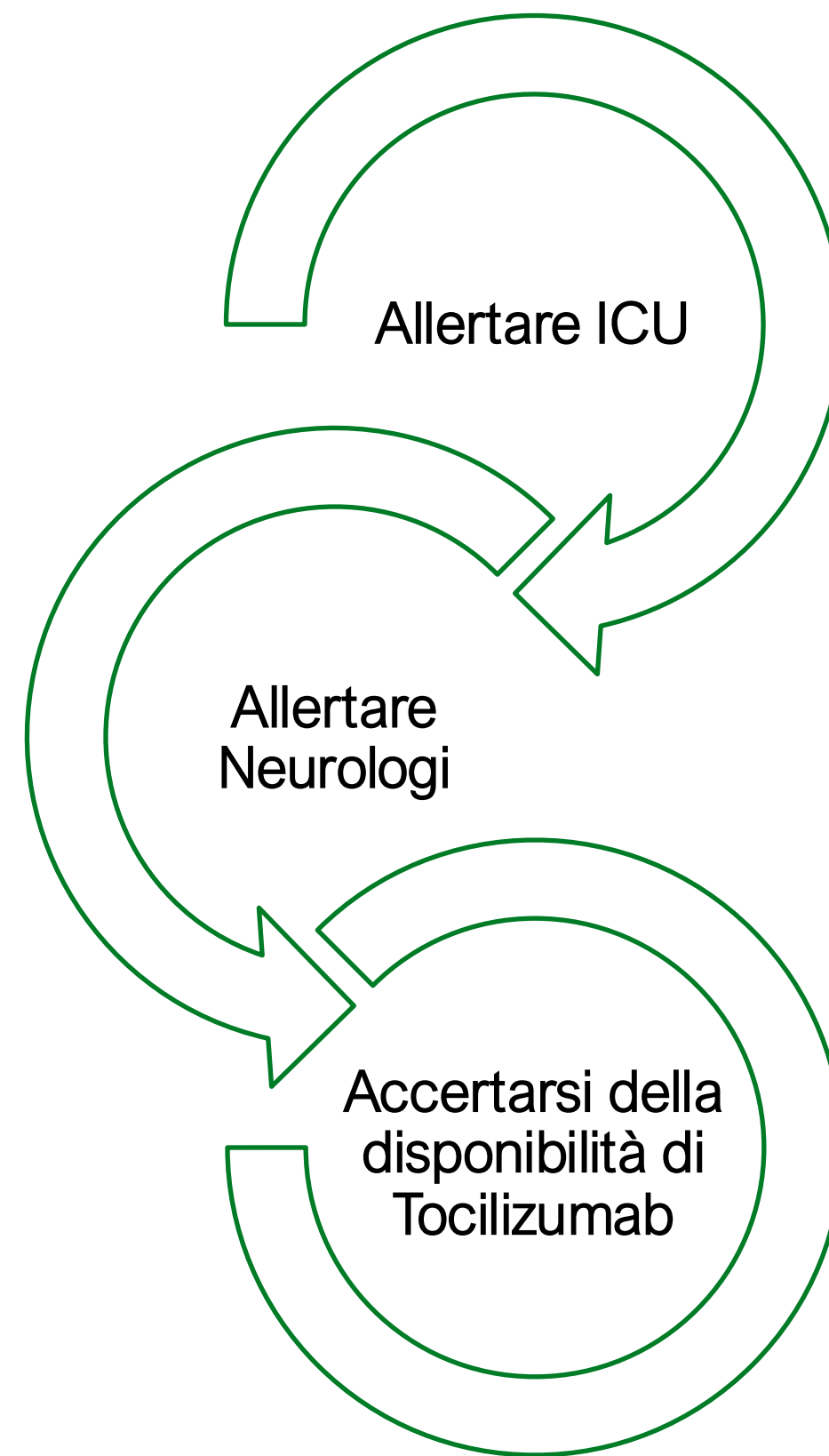
- ✓ Colloquio informativo (Paziente-Medico-Infermiere)
- ✓ Consenso informato (per la procedura aferetica)
- ✓ Assessment infermieristico
- ✓ Valutazione condizioni generali
- ✓ Valutazione patrimonio venoso (AVC, AVP)
- ✓ Prelievo di sangue per ematologia, elettroliti, coagulazione, funzionalità epato-renale, screening malattie trasmissibili
- ✓ Coordinare raccolta con casa farmaceutica (necessaria ad esempio la prenotazione dello slot tramite applicazione informatica specifica della company)

Raccolta e spedizione

- ✓ Raccolta cellulare secondo indicazioni del produttore (tempistica approssimativa di circa 4-5 ore)
- ✓ Controllo dei parametri vitali
- ✓ Gestione degli AEs da linfocitoaferesi (Tossicità citrato, Trombocitopenia, Ipovolemia,.....)
- ✓ Gestione dell'accesso venoso (malfunzionamento, infezione)
- ✓ Controlli di qualità e sicurezza del prodotto
- ✓ Etichettatura per identificare paziente e prodotto
- ✓ Documentazione (spedizione, lavorazione, registrazione)
- ✓ Stoccaggio
- ✓ Corriere (specificato dal produttore)
- ✓ Il prodotto può essere spedito fresco o crioconservato secondo specifiche della casa farmaceutica

Mokrzycki MH, Balogun RA. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. J Clin Apher. 2011;26(5):243-8. doi: 10.1002/jca.20303.

Linfodeplezione



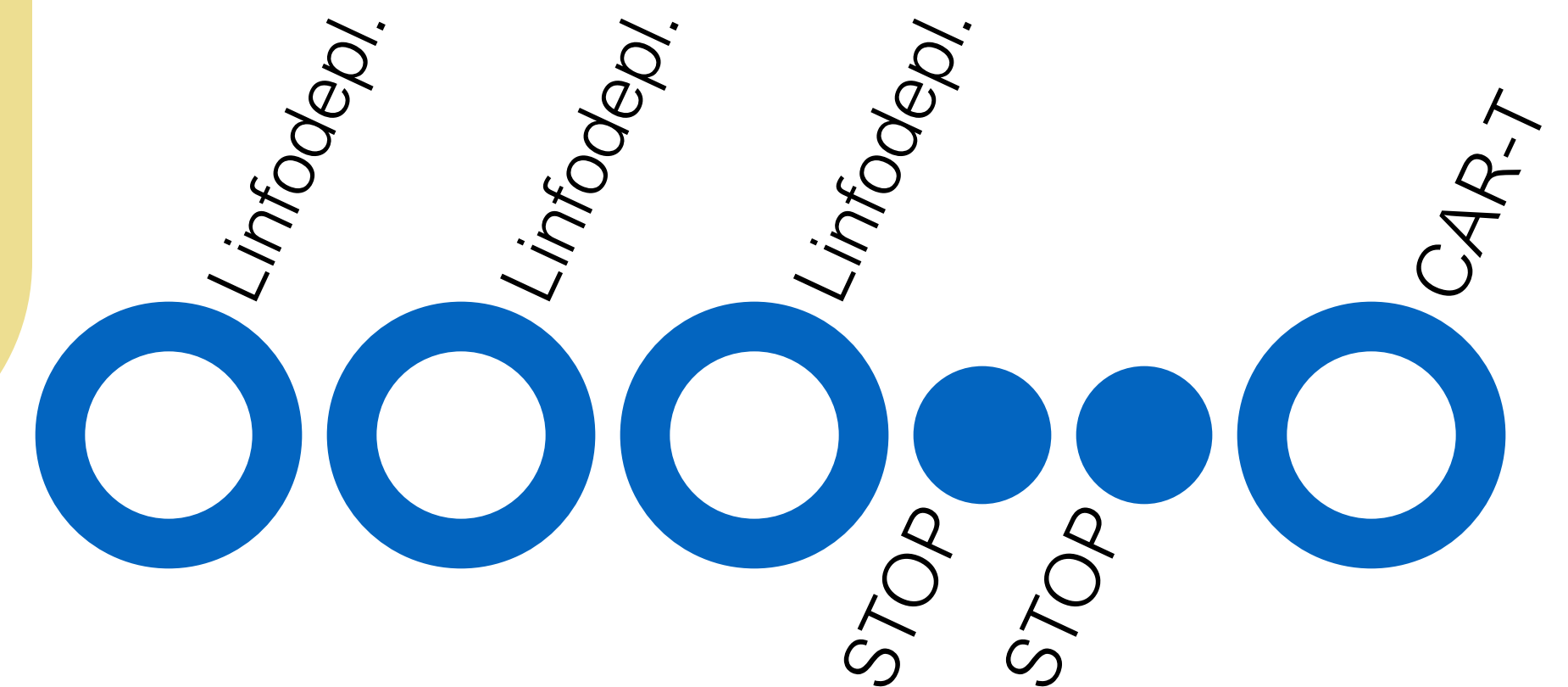
- ✓ Accoglienza del paziente in reparto
- ✓ Anamnesi Infermieristica
- ✓ Consenso informato
- ✓ Spiegare le procedure al paziente/CG
- ✓ Verificare che l'assessment pre-infusione sia stato completato
- ✓ Assicurarsi che la documentazione richiesta sia completa
- ✓ Apparecchiature di emergenza al letto funzionanti
- ✓ Assessment: esame obiettivo, PV, peso, altezza
- ✓ Esami ematici
- ✓ Accesso venoso
- ✓ Prescrizione corretta: linfodepletiva, supporto
- ✓ Doppio controllo identità
- ✓ Gestione delle infusioni: Fludarabina-Ciclofosfamide
- ✓ Ospedalizzazione di circa 15 giorni (secondo raccomandazioni EBMT)

Infusione delle CAR-T

Non infondere CAR-T se:

- Tossicità non risolte
- Infezione attiva
- GvHD
- Peggioramento della malattia/condizioni cliniche durante linfodeplezione

Steroidi a dosaggio terapeutico devono essere conclusi da almeno 5 giorni





- Rilascio del prodotto in tank di azoto liquido
- Accettazione del tank
- Controllo documentazione trasporto e temperature

ARRIVO DEL
PRODOTTO

SCONGELAMENTO
DEL PRODOTTO

- Aprire il deware
- Controllo doppio etichettatura
- Bagnetto termostatico 37°
- Doppia busta
- Scongelo prodotto (3-5 min. per arrivare a 20-25°C)
- Controllo della conformità

- Catena del freddo
- Compilazione checklist che documenta tutti gli step per lo scongelamento
- Integrazione della documentazione

GESTIONE DELLA
DOCUMENTAZIONE

Colore dal bianco opalescente/giallo (congelato o scongelato), può virare al rosa/rosso dopo scongelamento

~ 60-70 ml di farmaco

Premedicazione

- Acetaminophen 500/1000 mg x os o equivalente
- Diphenhydramine 12.5/25 mg IV o 25 mg x os o equivalente

Un ora prima

NON usare steroidi

Somministrazione

- Entro 30 minuti dallo scongelamento (infusione < 30 min)
- Doppio controllo documentazione e controllo attivo identità
- Assicurarsi della pervietà dell'AVC
- No Filtri Leucodepletori < 200 µm
- Somministrazione in AVC a caduta (no spremisacca)
- Collegamento della sacca al paziente (riempire linea con Sol. Fis.)
- Evitare l'aggregazione cellulare
- Monitoraggio del paziente: PV, reazioni da DMSO, segni e sintomi di reazioni avverse
- Lavaggio post
- Registrare l'ora di inizio e fine dell'infusione
- Compilazione modulistica e registrazione nella documentazione clinica

Gestione delle Tossicità

On Target

Off Tumor

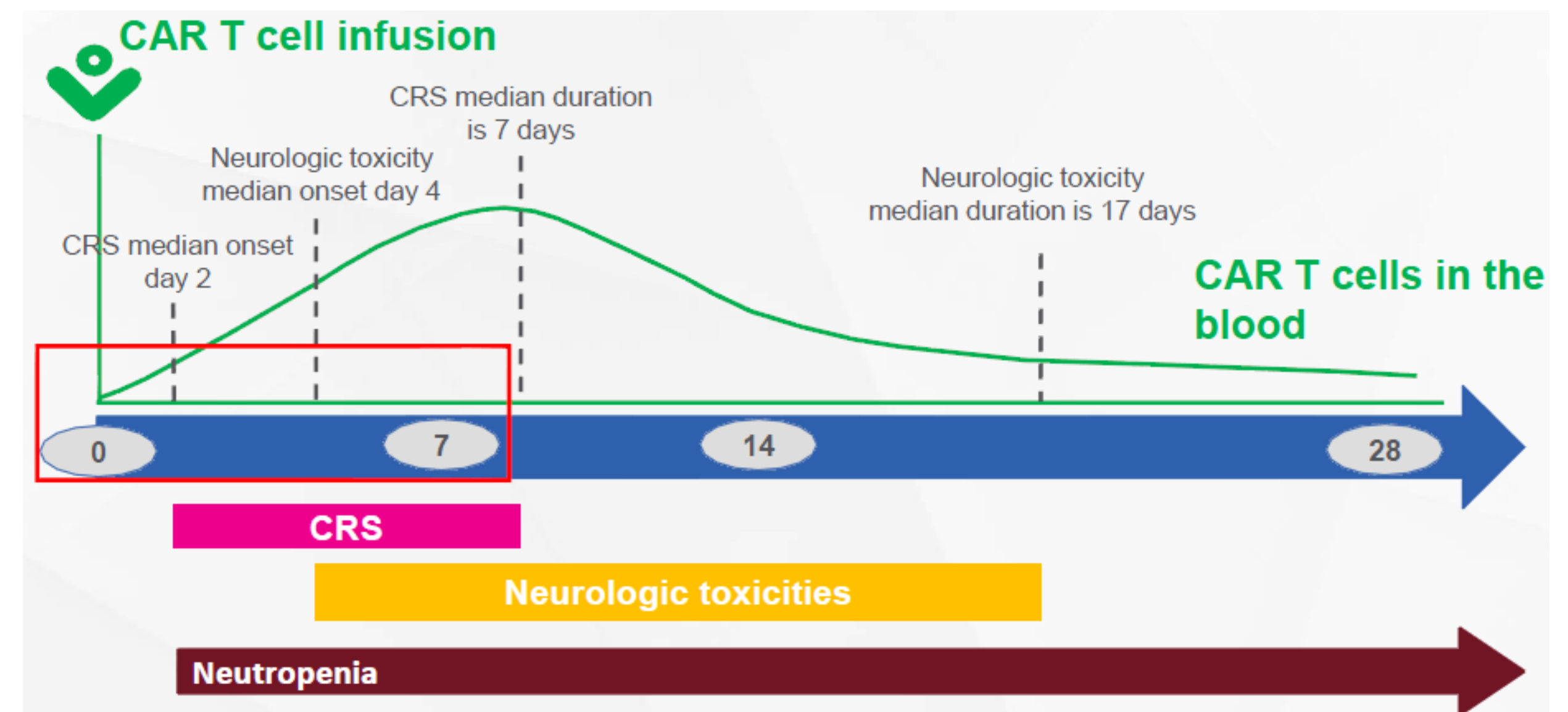


FRASE
12 SORE SORCE YOUTA MATTIME

Handwritten notes on lined paper, possibly representing patient data or clinical observations.

Maggiori Tossicità

1. *Cytokine release syndrome (CRS)*
2. *Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)*
3. Complicanze Infettive
4. Tossicità ematologica (citopenie)
5. B-cell aplasia/ipogammaglobulinemia



Adattato da Lee DW et al. Blood 2014

Il 98% dei paziente recupera da entrambe le tossicità (CRS e ICANS)

Cytokine Release Syndrome



«Risposta sovrafisiologica, secondaria a terapia immunologica, che determina l'attivazione o il reclutamento di cellule T (endogene o infuse) e/o di altre cellule effettrici immunitarie»

Severità legata a:

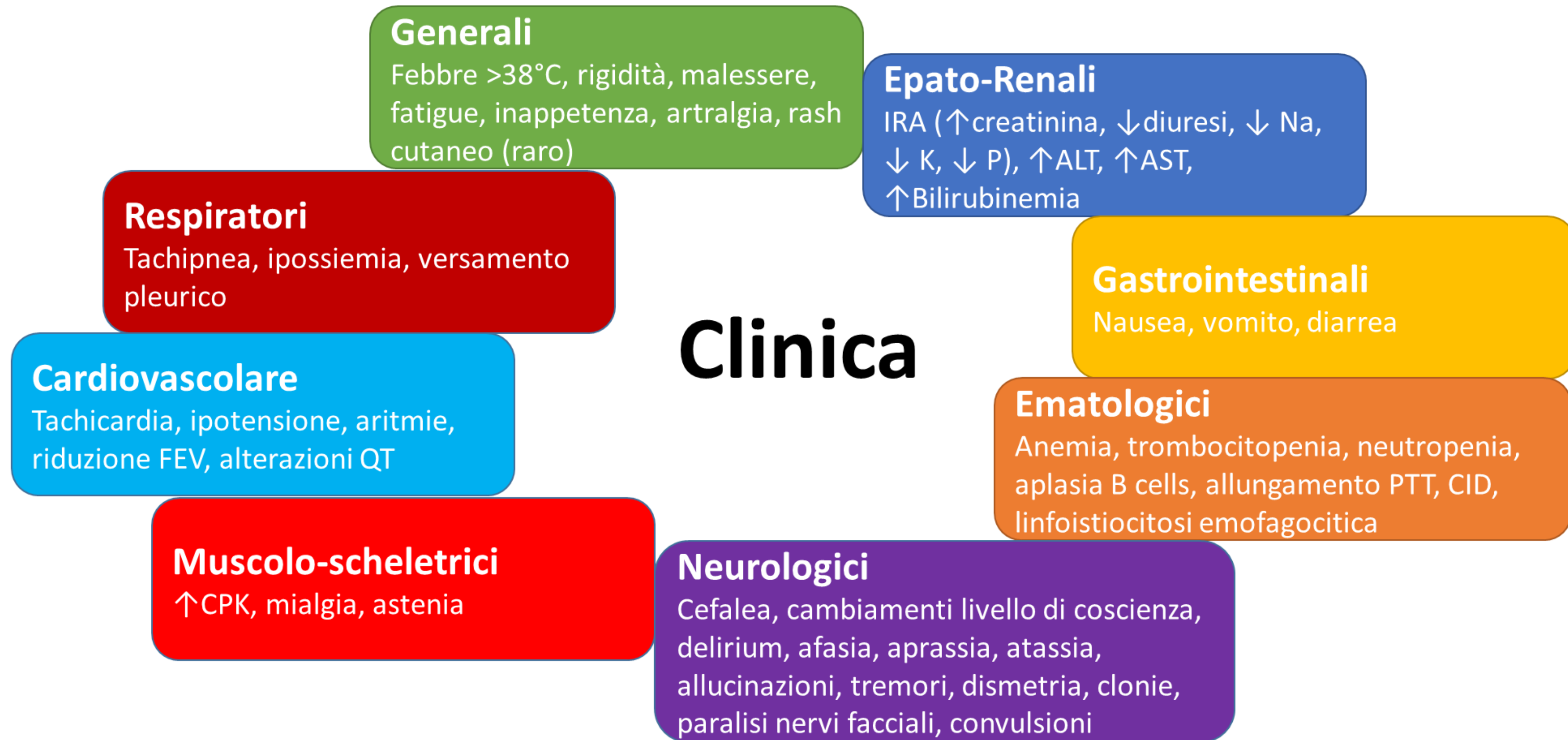
- grado di remissione
- intensità della linfodeplezione
- tasso di crescita tumorale
- tossicità prodotto e sua dose

Shimabukuro-Vornhagen A et al. J Immunother Cancer. 2018 Jun 15;6(1):56.

Alto rischio di CRS severa:

- Malattia residua
- Esordio precoce < 3gg
- Non sembrano esserci correlazioni con parametri clinici o biomarkers

Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Apr;15(4):218.



Diagnosi differenziale

- Sepsi: la CRS severa è associata ad un alto rischio infettivo
- Emofagocitosi/linfoistiocitosi/sindrome da attivazione macrofagia (HLH/MAS)
- *Tumor Lysis Syndrome (TLS)*, può essere contemporanea alla CRS

Grading



Table 2
ASTCT CRS Consensus Grading

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

Organ toxicities associated with CRS may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence CRS grading.

* Fever is defined as temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ not attributable to any other cause. In patients who have CRS then receive antipyretic or anticytokine therapy such as tocilizumab or steroids, fever is no longer required to grade subsequent CRS severity. In this case, CRS grading is driven by hypotension and/or hypoxia.

† CRS grade is determined by the more severe event: hypotension or hypoxia not attributable to any other cause. For example, a patient with temperature of 39.5°C , hypotension requiring 1 vasopressor, and hypoxia requiring low-flow nasal cannula is classified as grade 3 CRS.

‡ Low-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at ≤ 6 L/minute. Low flow also includes blow-by oxygen delivery, sometimes used in pediatrics. High-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at > 6 L/minute.

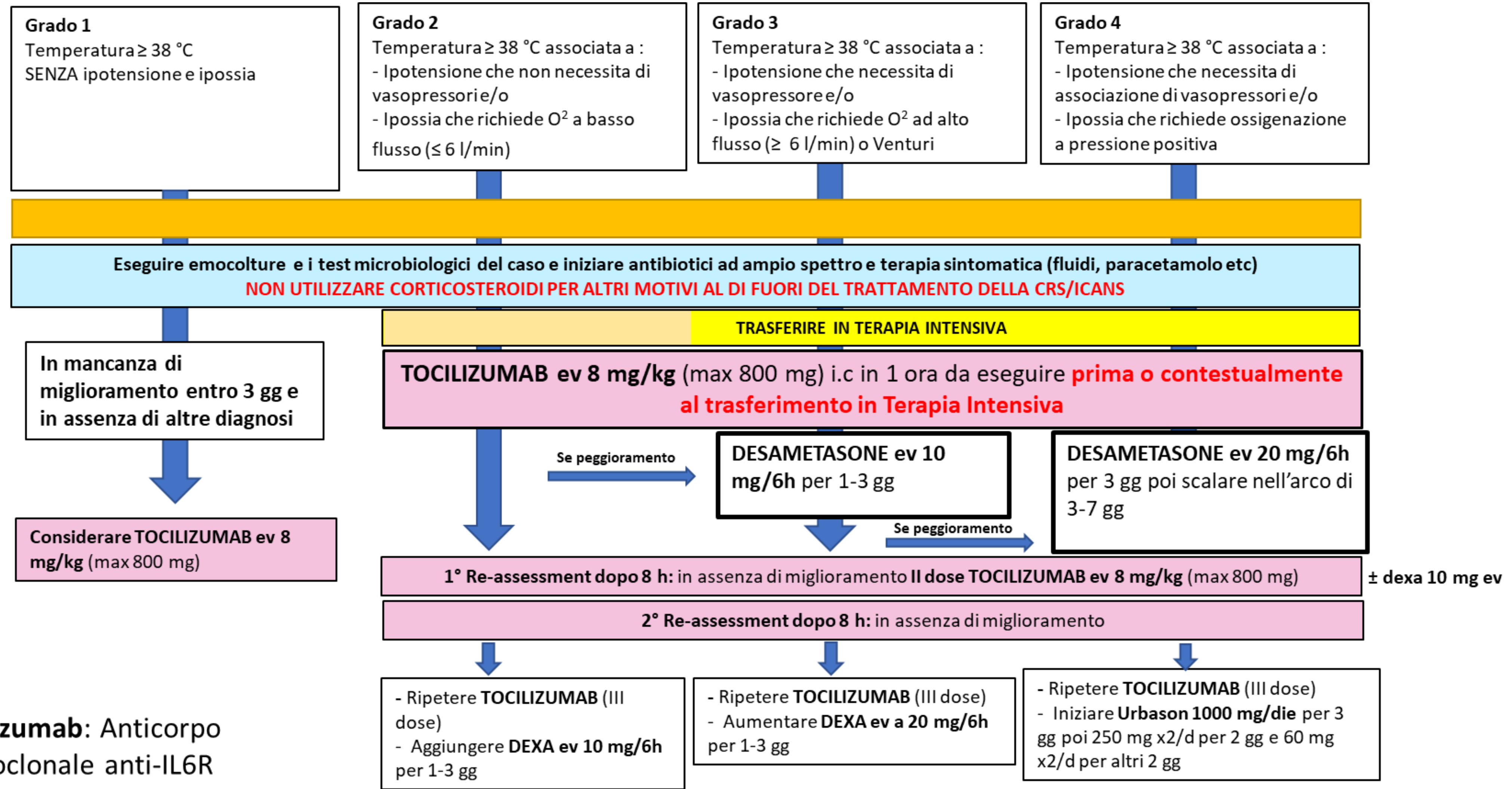
Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 25(2019); 625638

Nursing

Thanks to



Grado di CRS	Sintomi	Interventi
1	Febbre o tossicità d'organo	• Idratazione, antipiretici, antibiotici • Tocilizumab (in base alle condizioni del paziente) • Stretto monitoraggio dei PV ed esame obiettivo (attenzione ai sintomi neurologici) • Gestione della febbre (attenzione agli stati ipotermici o isotermici post infusione antipiretici) • Work up infettivo (emoculture, altri esami colturali, RX torace, TC) • Utilizzo di strumenti predittivi dell'evoluzione clinica (NEWS)
2	Ipotensione, ipossiemia, tossicità d'organo	• Incremento idratazione — tocilizumab (8mg/kg ripetibile dopo 8h) - desametasone (10 mg anche ogni 6h) – vasopressori – considerare ICU • Attento bilancio idro/elettrolitico • Monitoraggio frequente dei parametri vitali, incluse SPO₂ e FR • Misure di supporto per febbre e ipotensione (attenzione alla sicurezza del paziente) • Considerare la necessità di ossigeno • Monitorare valori laboratoristici (PCR, Ferritina, citochine, altri indici d'infiammazione/infezione)
3	Ipotensione, ipossiemia, tossicità d'organo	• Incremento idratazione — tocilizumab (8mg/kg ripetibile dopo 6h) - desametasone (fino a 20 mg ogni 6h) – vasopressori – trasferimento in ICU • Ecocardio, monitoraggio emodinamico • Relazione a infermieri ICU • Monitoraggio continuo dei PV e bilancio frequente • Trattamento della febbre e di altri sintomi • Trattamento dell'ipossia (venturi, alti flussi)
4	Ipotensione, ipossiemia, tossicità d'organo	• ICU - Idratazione - trattamento anti IL-6 – vasopressori – metilprednisolone (fino a 1 gr/die) – trattamento sintomatico • Supporto ventilatorio (c-pap, NIV, ventilazione meccanica) • Trattamento di supporto • Monitoraggio emodinamico • Monitoraggio continuo PV, pressione arteriosa, bilancio



Tocilizumab: Anticorpo monoclonale anti-IL6R

Hayden PJ et al. Ann Oncol 2021

Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

“Processo patologico che coinvolge il SNC in seguito ad immunoterapia, che produce l’attivazione o il reclutamento di cellule T (endogene o infuse) e/o di altre cellule effettrici immunitarie”

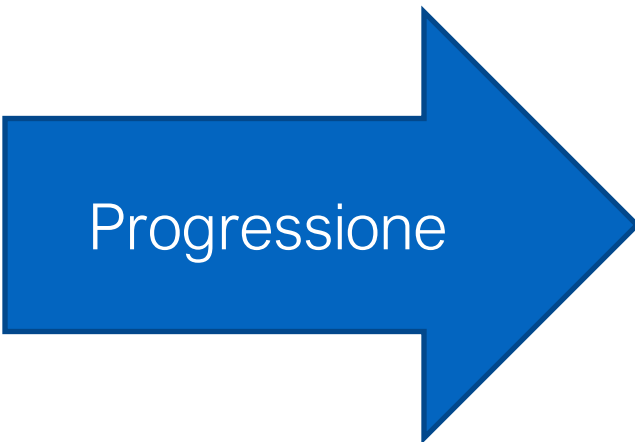
I sintomi possono essere progressivi ed includere:

- Afasia
- Stato di coscienza alterato
- Deficit delle funzioni cognitive
- Difficoltà di movimento
- Convulsioni
- Edema cerebrale

Caratteristiche:

- Molteplici quadri clinici
- Timing d’insorgenza e di risposta al trattamento differenti rispetto CRS
- Fisiopatologia poco chiara
- Influenzata da: tipo di malattia, trattamenti precedenti, età (↑giovani), tipo di CAR, produzione, terapia linfodepletiva



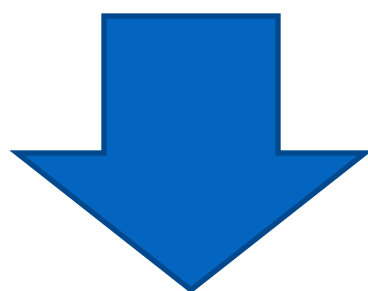


- Crisi Convulsive
 - Focali, generalizzate
- Stato di coscienza
 - Afasia recettiva, letargia, stupor, coma
- Motorio
 - Rigidità, emiparesi, paraparesi
- Edema
 - Focale, diffuso, decerebrazione/decorticazione, paralisi di nervi cranici, edema papillare, «Cushing»

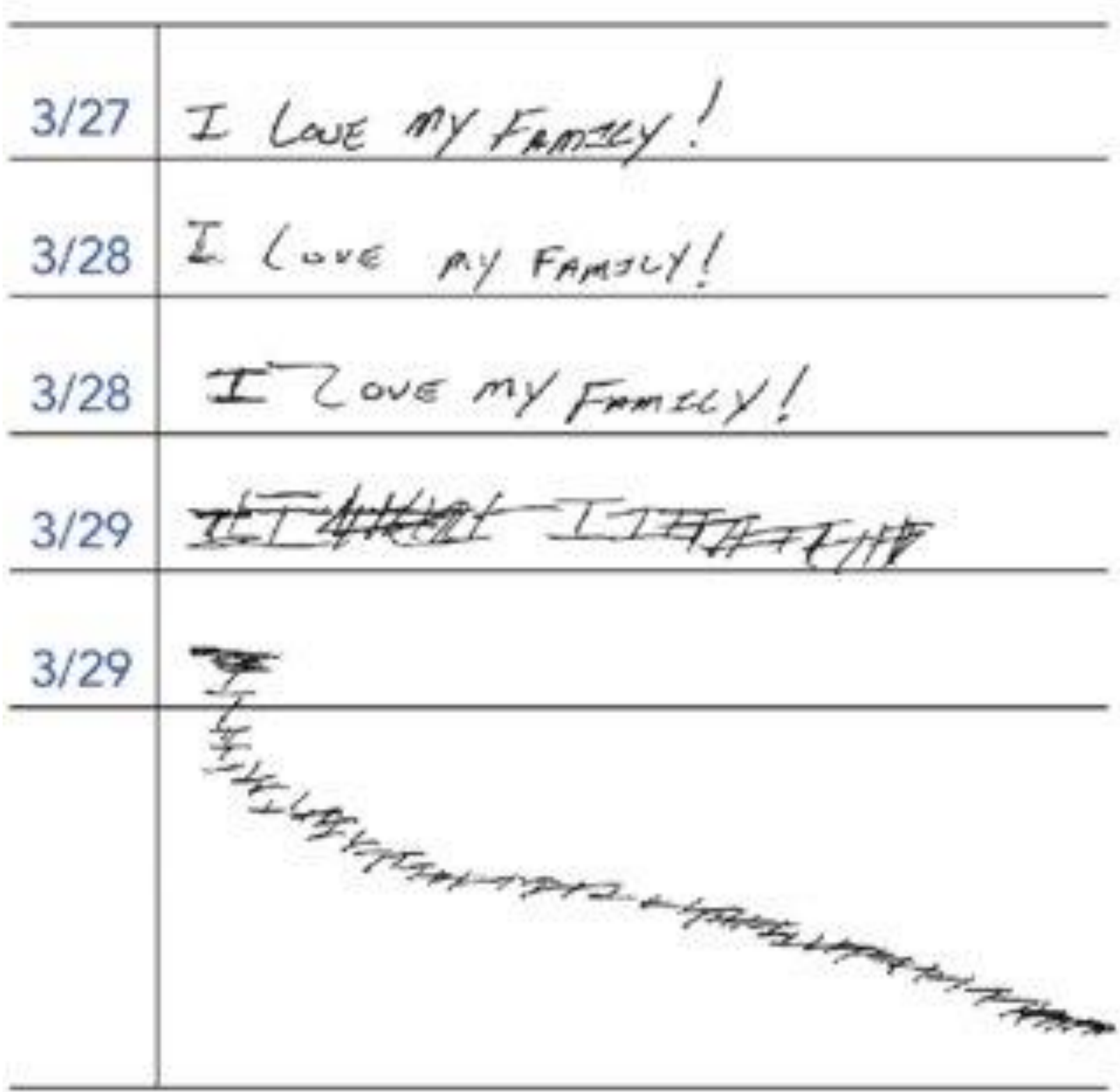
ICE Immune effector Cell associated Encephalopathy (Lee DW et al. BBMT. 2019)		
Orientamento	Anno, mese, città, ospedale	4 punti
Nomi	Capacità di dire nomi di 3 oggetti (es: penna, bottone, orologio)	3 punti
Comandi	Capacità di eseguire comandi semplici (es: «tiri fuori la lingua e apra gli occhi»; «mi mostri 2 dita»)	1 punto
Scrittura	Capacità di scrivere una frase semplice (es: «mi piace andare in bicicletta»)	1 punto
Attenzione	Capacità di contare all'indietro da 100 di 10	1 punto
Punteggi ICANS: 10 = Grado 0 (nessuna compromissione); 7-9 = Grado 1; 3-6 = Grado 2; 0-2 = Grado 3; 0 (per impossibilità di eseguire assessment) = Grado 4.		

Afasia espressiva: l'espressione delle parole è compromessa, ma la comprensione e la capacità di concettualizzare sono relativamente conservate. Spesso causa agrafia (perdita della capacità di scrivere) e compromette la lettura ad alta voce.

Afasia recettiva: impossibilità nel comprendere le parole o riconoscere simboli per il tramite del canale uditivo, visivo o tattile. Frequentemente si associa ad alessia (perdita della capacità di leggere).



Altamente indicativa di ICANS



Grading



Table 6
ASTCT ICANS Consensus Grading for Adults

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

ICANS grade is determined by the most severe event (ICE score, level of consciousness, seizure, motor findings, raised ICP/cerebral edema) not attributable to any other cause; for example, a patient with an ICE score of 3 who has a generalized seizure is classified as grade 3 ICANS.

N/A indicates not applicable.

* A patient with an ICE score of 0 may be classified as grade 3 ICANS if awake with global aphasia, but a patient with an ICE score of 0 may be classified as grade 4 ICANS if unarousable.

† Depressed level of consciousness should be attributable to no other cause (eg, no sedating medication).

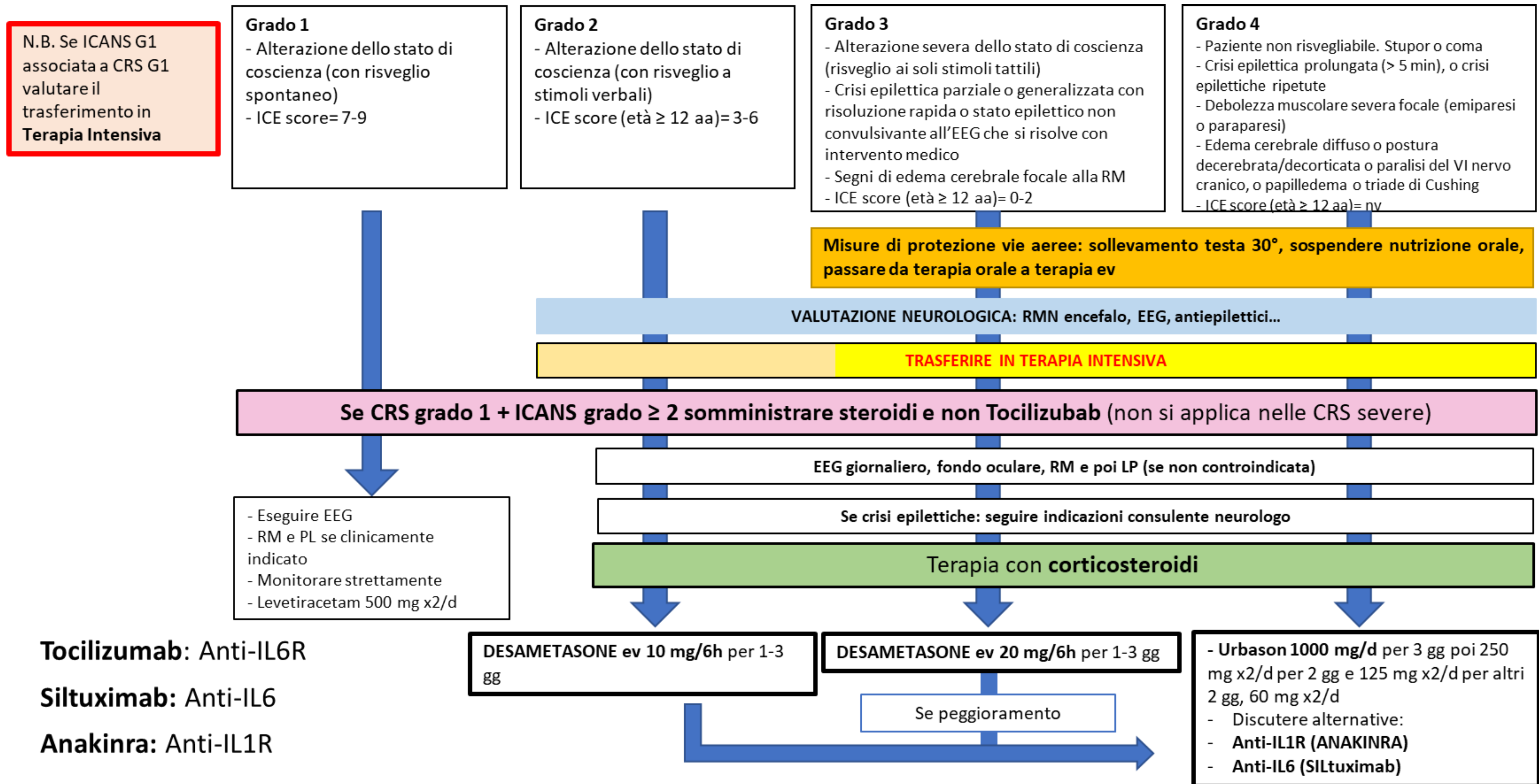
‡ Tremors and myoclonus associated with immune effector cell therapies may be graded according to CTCAE v5.0, but they do not influence ICANS grading.

§ Intracranial hemorrhage with or without associated edema is not considered a neurotoxicity feature and is excluded from ICANS grading. It may be graded according to CTCAE v5.0.

Nursing

Grado	Interventi
1	• Esame obiettivo e neurologico (competenze avanzate) • Bilancio idroelettrolitico • Monitoraggio del peso • Garantire la safety (gli stati confusionali possono essere un pericolo per il paziente, posizionamento semi-seduto migliora il flusso centrale e previene aspirazione, prevenire le cadute) • Valutare la capacità di deglutire (cibo, farmaci, liquidi) • Attivazione multiprofessionale (neurologo) • Esami: EEG, fondoscopia (papilledema), RMN o TAC, puntura lombare diagnostica • Review terapeutica (evitare farmaci depressivi per SNC) • Lorazepam, aloperidolo se agitazione (monitorarne gli effetti attentamente) • Considerare Tocilizumab (8 mg/kg) se associata a CRS
2	• Come Grado 1 • Monitoraggio continuo cardiaco, SPO2 e dinamica respiratoria • Tocilizumab 8 mg/kg se concomitante CRS • In assenza di CRS o di risposta a anti IL-6: desametasone 10 mg ev ogni 6h o metilprednisolone 1 mg/kg ogni 12h • Considerare trasferimento in ICU
3	• Come Grado 1, monitoraggio continuo parametri vitali • Trasferimento in ICU raccomandato • Terapia farmacologica come Grado 2 • Monitorare papilledema • Controllo farmacologico delle crisi convulsive (benzodiazepine, aniepilettici)
4	• Monitoraggio continuo secondo protocolli ICU • Controllare pressione intracranica (trattare lo stato iperosmolare) • Terapia anti IL-6 • Corticosteroidi ad alte dosi fino al Grado 1

Rivera AM et al. Crit Care Nurs Q. 2020; Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018; Anderson K et al. Clin J Oncol Nurs. 2019



Hayden PJ et al. Ann Oncol 2021

Follow-Up

- Educare il paziente e il care giver al riconoscimento dei sintomi di CRS e di neurotossicità e a rivolgersi tempestivamente al team curante
- Organizzare il sistema delle Emergenze (avvisare PS, fornire documentazione specifica, scheda di allerta per il paziente,...)
- Il paziente non potrà guidare nelle 8 settimane successive alla somministrazione di CAR-T e rimanere in prossimità del centro accreditato
- Programmare regolari visite di controllo ambulatoriali
 - ✓ Frequenti fino al giorno +28

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.

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 ²⁵
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

Yakoub-Agha I, et al. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):297-316. doi: 10.3324/haematol.2019.229781.

grazie

stefano.botti@ausl.re.it