

GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

con il Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

Aula Magna "C. Golgi"
& WEBINAR

22 Marzo 2023

Monica Calvi

Alice Di Benedetto

SC FARMACIA OSPEDALIERA

***Le terapie cellulari in Fondazione: dalla
produzione alla gestione
multidisciplinare***



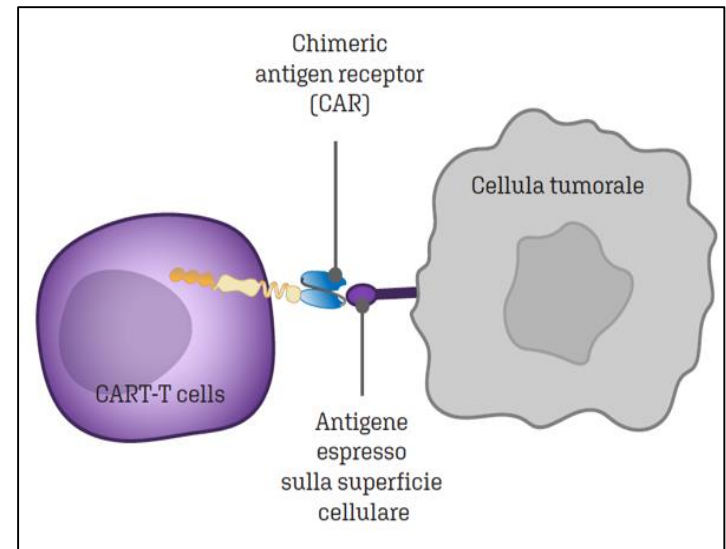
CAR T cell

Le CAR T-cells rappresentano una forma di **IMMUNOTERAPIA CELLULARE**, nella quale si sfruttano cellule del sistema immunitario «potenziate» per combattere un tumore.

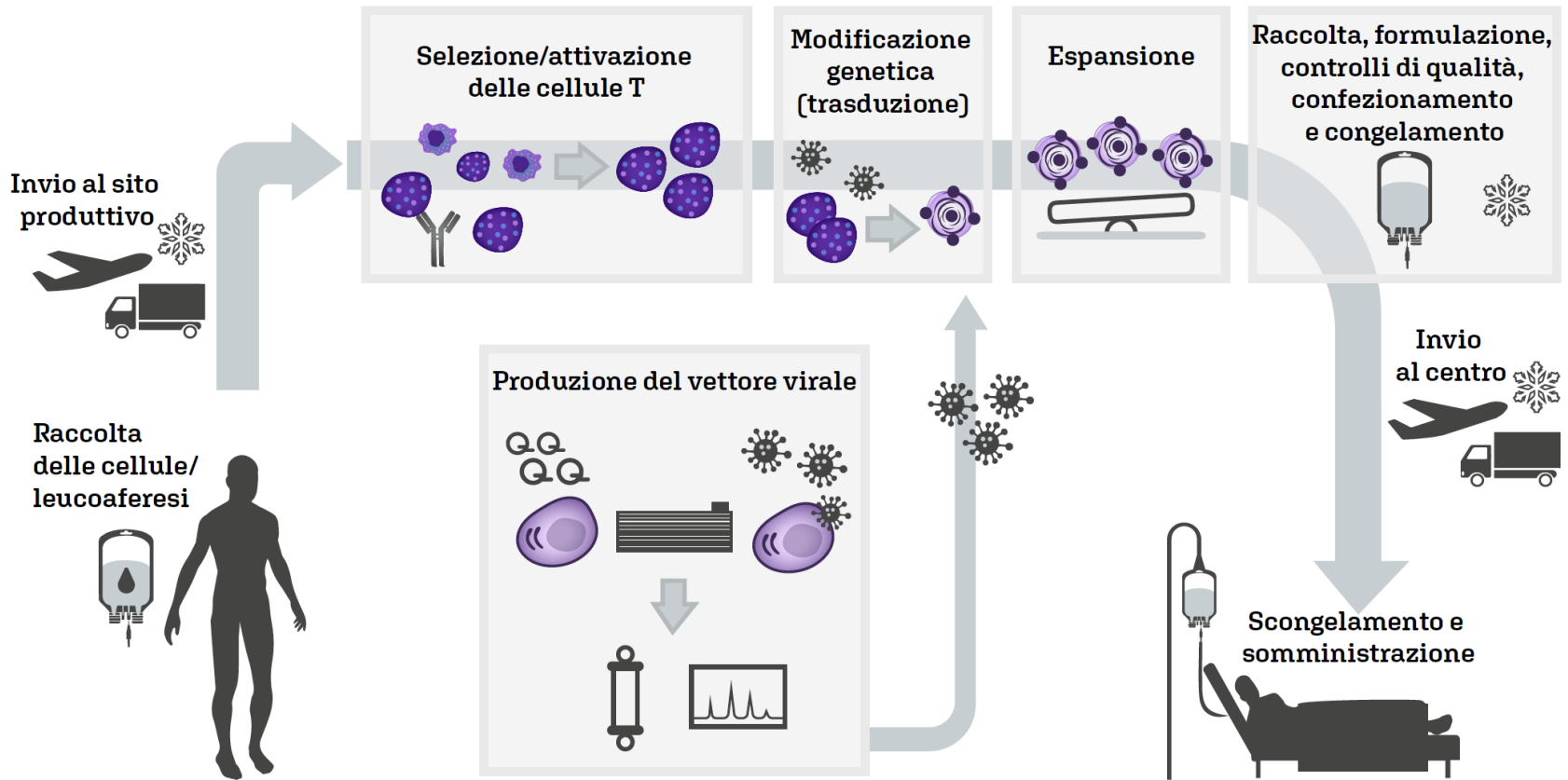
Trattasi di **LINFOCITI T** prelevati dal paziente e «ingegnerizzati», cioè manipolati in laboratorio inserendovi un gene estraneo sintetico, chiamato CAR «**Chimeric Antigen Receptor**»,

in grado di codificare un recettore che riconosce un antigene bersaglio presente sulle cellule tumorali.

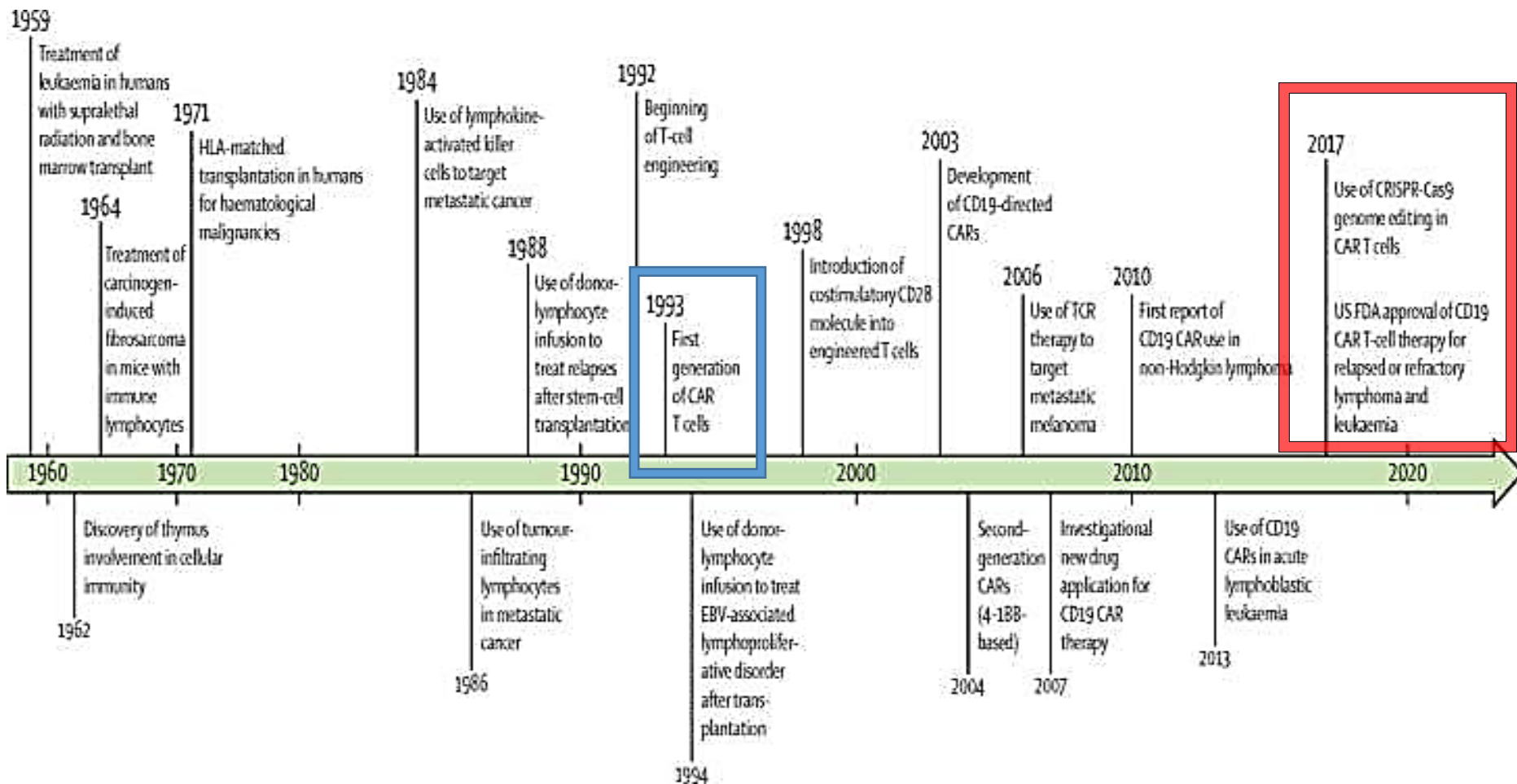
Terapia innovativa
in campo onco-ematologico



CAR T cell



CAR T cell - Timeline



Anurag K Singh, Joseph P McGuirk - *Lancet Oncol* 2020; 21: e168–78

CAR T cell – Indicazioni AIFA e rimborsabilità SSN

 **KYMRIAH**TM
(tisagenlecleucel) Suspension
for IV infusion

TISAGENLECLEUCEL Novartis
1,2 x 10⁶ - 6 x 10⁸ cellule T vitali
CAR positive - dispersione per
infusione – EV sacca

 **YESCARTA**TM
(axicabtagene ciloleucel) Suspension
for IV infusion

AXICABTAGENE CILOLEUCEL
Gilead
0,4 x 10⁸ - 2 x 10⁸ cellule T vitali
CAR positive - dispersione per
infusione - EV sacca

 **TECARTUS**TM
(brexucabtagene autoleucel) Suspension
for IV infusion

BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL
Gilead 0,4 x 10⁸ - 2,0 x 10⁸ cellule
T vitali CAR positive - dispersione per
infusione - EV sacca



INDICAZIONI RIMBORSATE SSN

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

- CLASSE H - OSP
- REGISTRO AIFA
- FARMACO INNOVATIVO FINO AL 12/08/2022
- RENDICONTAZIONE FILE F TIPOLOGIA 14

DETERMINA AIFA 7 agosto 2019 (GU n.188 del 12-08-2019) e succ.



INDICAZIONI RIMBORSATE SSN

- Pazienti **adulti** con **linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)** refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica
- Pazienti **adulti** con **linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL)** refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica

- CLASSE H – OSP
- REGISTRO AIFA
- FARMACO INNOVATIVO FINO A 11/11/2022
- RENDICONTAZIONE FILE F TIPOLOGIA 14

DETERMINA AIFA 4 novembre 2019 (GU n.264 del 11-11-2019) e succ.



INDICAZIONI RIMBORSATE SSN

Pazienti **adulti** con **linfoma a cellule mantellari (MCL)** recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK)

- CLASSE H – OSP
- REGISTRO AIFA
- FARMACO INNOVATIVO FINO A 11-03-2025
- RENDICONTAZIONE FILE F TIPOLOGIA 30

DETERMINA AIFA 11 marzo 2022 (GU n.59 del 11-03-2022) e succ.

CAR T Team - Composizione e ruolo

Il CAR-T Team è costituito da diversi specialisti: Ematologo Trapiantologo, Ematologo, Medico responsabile di aferesi, Medico responsabile della manipolazione e criopreservazione cellule staminali emopoietiche, Rianimatore, Neurologo, Infettivologo, Cardiologo e Farmacista.

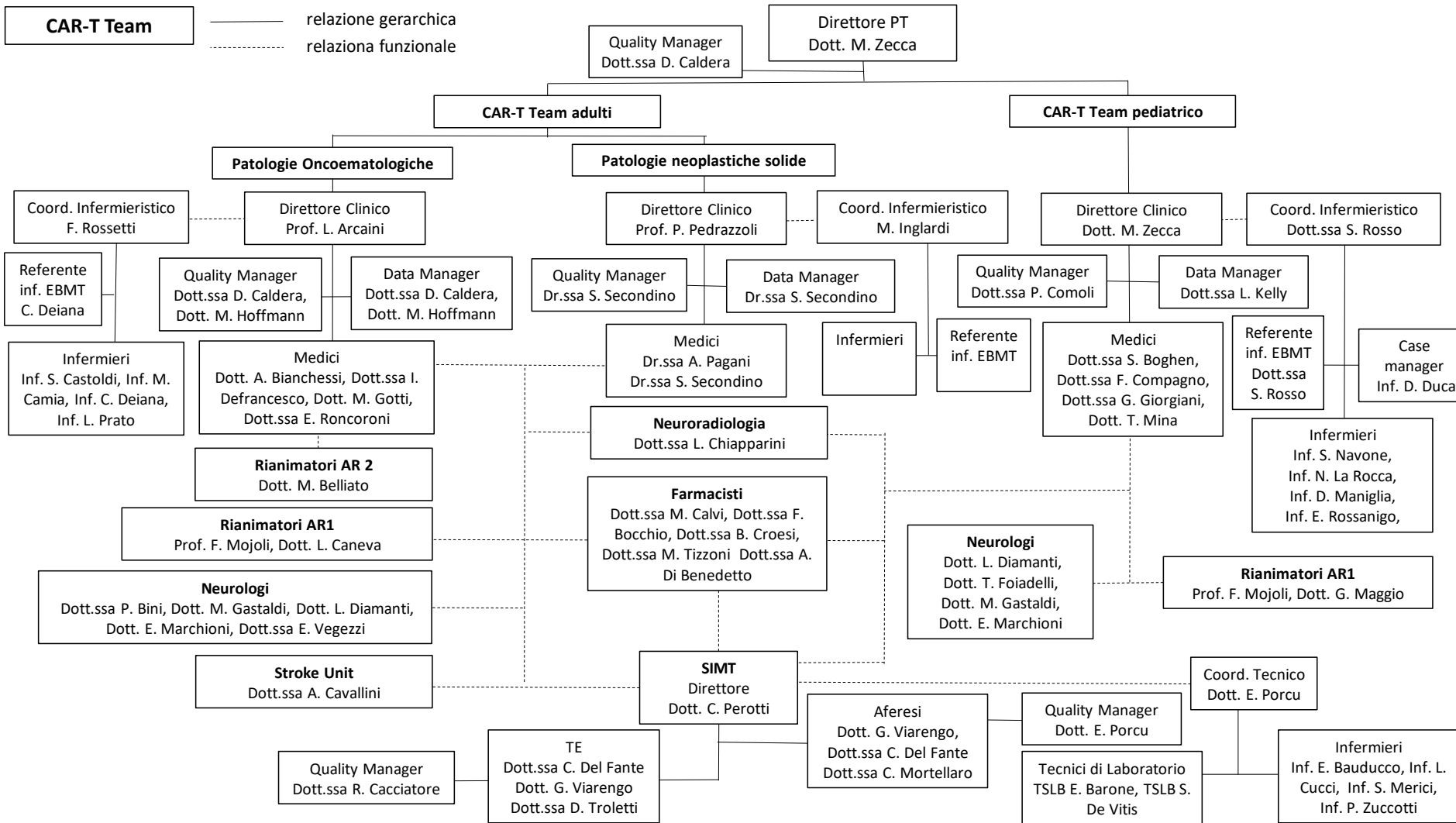


La necessità di un CAR-T cell team (CTCT) deriva:

- dalla complessità del farmaco e delle complicanze cliniche
- dalle figure professionali coinvolte nel processo
- dal management appropriato del prodotto cellulare in termini di manipolazione, aferesi e infusione.

Il ruolo del CAR-T Team è quello di valutare collegialmente il paziente nella fase preliminare per definire la sua idoneità, procedere alla linfocito-aferesi, allestire la terapia linfodepletiva, ricevere e somministrare il prodotto CAR-T, gestire in modo condiviso lo sviluppo di complicanze correlate alla terapia.

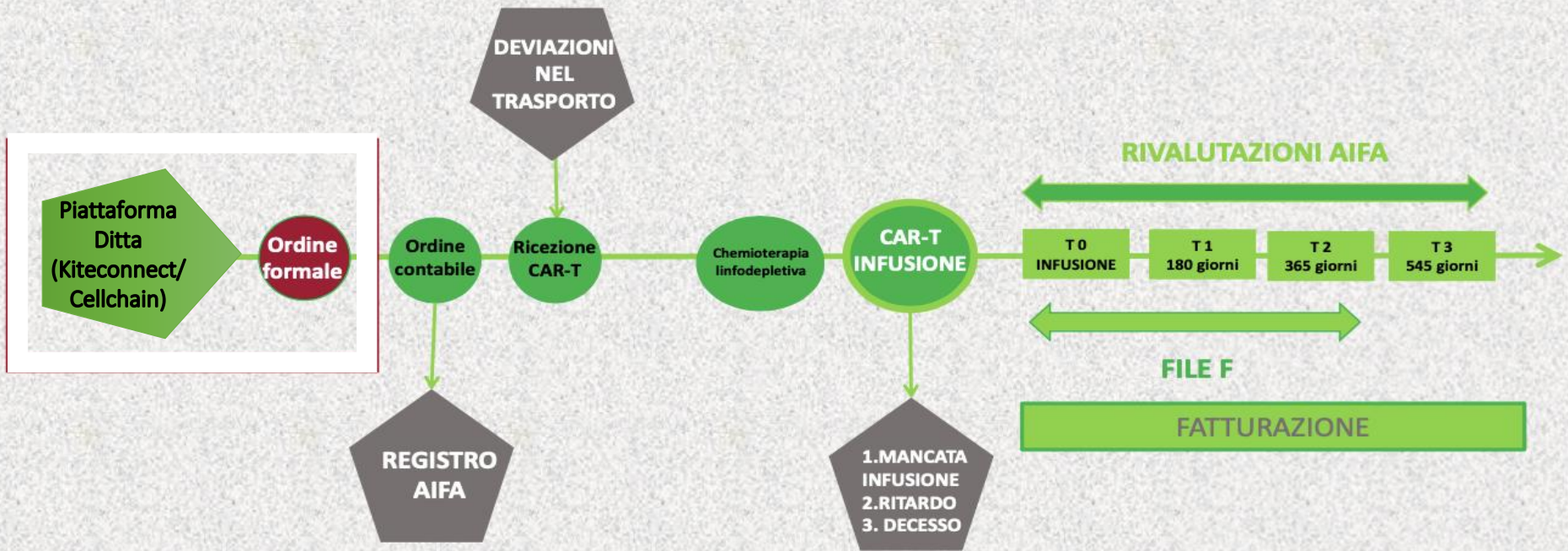




ALL PP 093.1.1 Team multidisciplinare
Rev. in progress



Il farmacista nelle fasi del processo



- ❖ Controllo scheda eleggibilità AIFA del paziente e richiesta farmaco, inserite dal clinico.
- ❖ Emissione ordine contabile
- ❖ **Presenza durante il ricevimento e lo scongelamento del prodotto finale Car -T**
- ❖ Allestimento chemioterapia linfodepletiva
- ❖ **Partecipazione alle riunioni quotidiane del CAR-T Team post infusione CAR-T**
- ❖ Fornitura dei farmaci necessari prima e dopo l'infusione di CAR-T
- ❖ **Farmacovigilanza**
- ❖ Compilazione del registro AIFA (dispensazione) e collaborazione con il clinico nel monitorare l'outcome del paziente (rivalutazioni di malattia).
- ❖ Fatturazione del farmaco secondo accordi AIFA MEA.

Il farmacista nelle fasi del processo: ricevimento

Il prodotto nasce come **prodotto cellulare** (linfocitoaferesi) e **viene trasformato in FARMACO**



SIMT e Farmacia al ricevimento del farmaco, verifica dell'integrità del contenitore di trasporto, corrispondenza dei dati identificativi, dell'integrità del farmaco e della corretta etichettatura

Il farmacista nelle fasi del processo: riunioni multidisciplinari

- ❑ Aggiornamento quotidiano sulle condizioni cliniche del paziente
- ❑ Condivisione di eventuali criticità
- ❑ Discussione multidisciplinare (reazioni avverse e relative terapie *rescue*, rivalutazione di malattia, farmaci concomitanti)
- ❑ Alla fine del ricovero, analisi del percorso terapeutico del paziente sottoposto a *Car-T cells*: punti di forza e aspetti da migliorare



Accordi MEA e fatturazione

PAYMENT AT RESULT: pagamento condizionato al risultato



- All'atto della **consegna** del farmaco, fatturato un corrispettivo pari al **30%** (DLBCL) o al **50%** (ALL) del prezzo di cessione;
- A **210 giorni** dalla data di consegna, solo se il paziente risulta in vita a **180 gg.** dall'infusione, fatturato un corrispettivo pari al **35%** (DLBCL) o al **25%** (ALL) del prezzo di cessione;
- A **395 giorni** dalla data di consegna, solo se il paziente risulta in vita a **365 gg.** dall'infusione, è fatturato un corrispettivo pari al **35%** (DLCBL) o al **25%** (ALL) del prezzo di cessione.



Accordi MEA e fatturazione



- ~~Al momento della consegna del farmaco viene emessa una fattura a costo 0.~~
- ~~A **6 mesi** dalla data di consegna, solo se il paziente risulta in vita a 180 gg dall'infusione, fatturato un corrispettivo pari al **65%** del prezzo di cessione;~~
- ~~A **9 mesi** dalla data di consegna, solo se il paziente risulta in vita a 270 gg dall'infusione, fatturato un corrispettivo pari al **30%** del prezzo di cessione;~~
- ~~A **12 mesi** dalla data di consegna, solo se il paziente risulta in vita a 365 gg dall'infusione, fatturato un corrispettivo pari al **5%** del prezzo di cessione.~~

DETERMINA 878/2022 del 5 dicembre 2022

CHIUSURA MEA

- E' confermato il pagamento delle sole unita' di infusione. **E' eliminata la modalit  di pagamento condizionato (*payment at result*), a 180, 270 e 365 giorni, come da condizioni negoziali.**
- **Fatturazione unica all'infusione** (effettiva somministrazione) e pagamento a 60 gg dalla fattura.



Accordi MEA e fatturazione



- All'atto della consegna del farmaco, la Ditta emette una fattura a costo zero.
- **Fatturazione unica all'infusione** (effettiva somministrazione) e pagamento a 60 gg dalla fattura.

Accreditamento e certificazioni

La somministrazione delle terapie CAR-T può avvenire esclusivamente in strutture che soddisfano tutti criteri seguenti:

1. certificazione del **Centro nazionale trapianti** in accordo con le direttive EU;
2. **accreditamento JACIE** per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
3. disponibilità di un'unità di **terapia intensiva e rianimazione**;
4. presenza di un **team multidisciplinare** adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.
5. **qualificazione del Centro da parte della Ditta**

POLICLINICO SAN MATTEO

- ❖ **CENTRO PRESCRITTORE AUTORIZZATO DA REGIONE**
- ❖ **CENTRO PRESCRITTORE QUALIFICATO DA GILEAD**
- ❖ **ATTESA QUALIFICA CENTRO DA PARTE DI NOVARTIS**



Esperienza in Policlinico San Matteo: caso clinico 1



Paziente, F, di anni 70, affetta da linfoma B diffuso a grandi cellule, esordito in stadio III refrattario a 2 precedenti linee di terapia.



Esperienza in Policlinico San Matteo: caso clinico 1

WORK-UP PRE-TERAPIA:

- **RMN encefalo e tronco encefalico:** n.d.s.
- **Visita rianimatoria:** non controindicazioni anestesiológicas, non apparenti problemi di spazio aereo
- **Visita neurologica, EEG e test NPS:** n.d.s., all'EEG minime irregolarità irritative temporali sx.
- **Controlli ambulatoriali** in ematologia settimanali: asintomatica, obiettività nei limiti.

TERAPIA BRIDGE

in attesa dell'arrivo delle Car-T cells

Radioterapia (38 Gy),

al termine evidenza di **PROGRESSIONE DI MALATTIA** (documentata TC e PET) in sede linfonodale sovra- e sotto-diaframmatica e polmonare dx
→ 2^a terapia bridge con **GEMCITABINA** dose singola

CHEMIOTERAPIA

LINFODEPLETIVA

pre-infusione delle Car-T cells

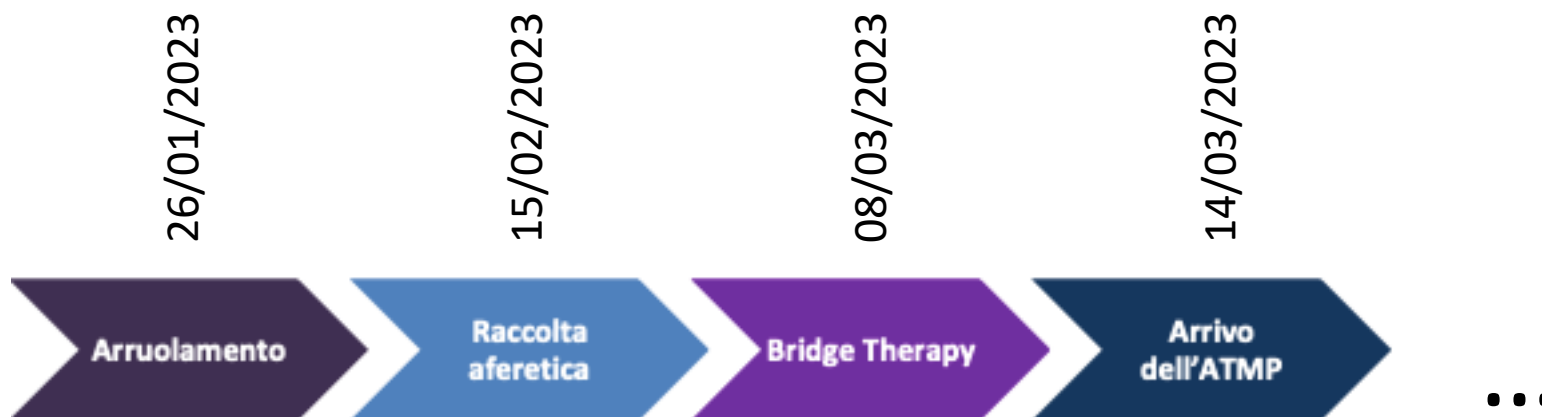
con **Ciclofosfamide** e
Fludarabina



Esperienza in Policlinico San Matteo: caso clinico 2



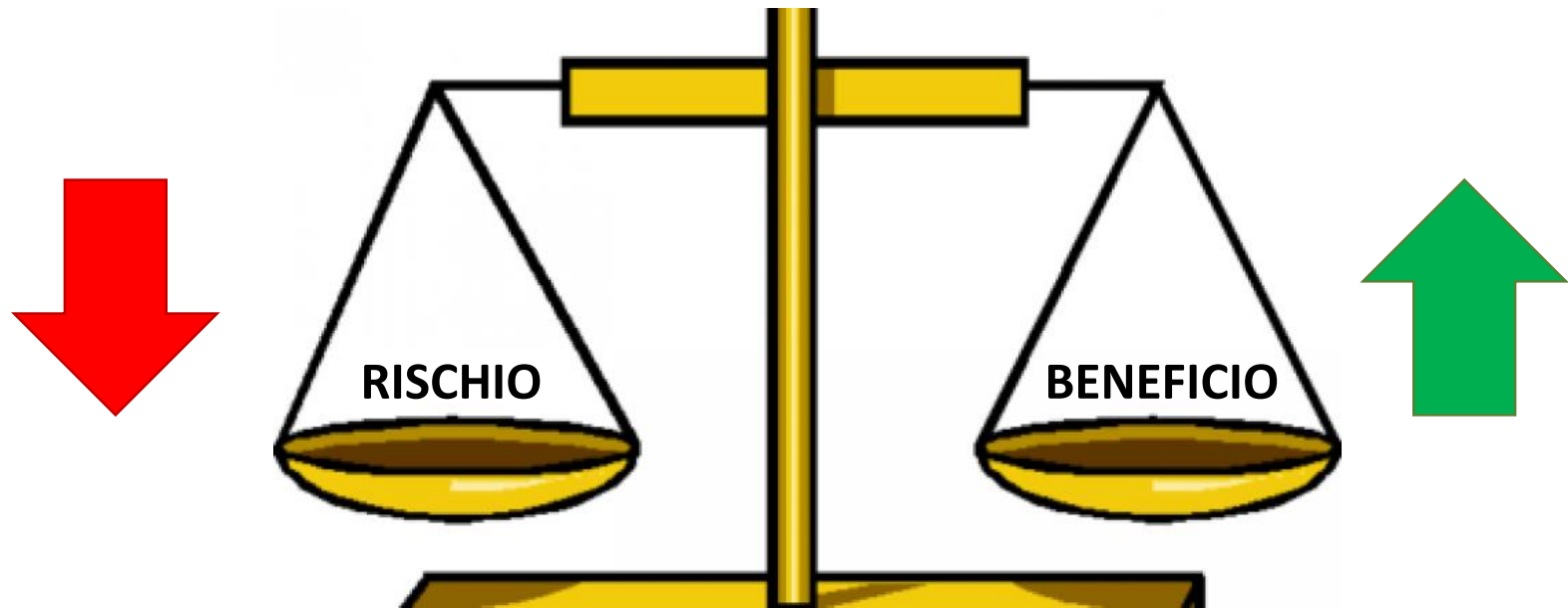
- **Paziente F**, di anni 60, affetta da linfoma mantellare refrattario a 2 precedenti linee di terapia.



- Avviata terapia BRIDGE con **Venetoclax** (uso compassionevole)
- In corso accertamenti pre-infusione: visita rianimatoria, neurologica, EEG, RMN encefalo e test neuropsicologici.
- Infusione prevista per maggio 2023 previa linfodeplezione



Farmacovigilanza

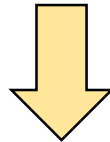


«Attività che mira a valutare in maniera continuativa la **SICUREZZA** dei medicinali presenti in commercio e quindi garantire un rapporto **RISCHIO/BENEFICIO** favorevole per la popolazione»

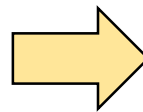


Farmacovigilanza

LE SEGNALAZIONI DI **SOSPETTE REAZIONI AVVERSE** COSTITUISCONO UN'IMPORTANTE FONTE DI INFORMAZIONI IN QUANTO CONSENTONO DI RILEVARE **POTENZIALI SEGNALI DI ALLARME** RELATIVI ALL'USO DEI MEDICINALI



L'EMERGERE DI UN SEGNALE RAPPRESENTA **UN'IPOTESI DI RISCHIO** PER I PAZIENTI, PER CUI L'EMA PROCEDE ALLA **RIVALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO**



MISURE REGOLATORIE ADOTTATE DALLE **AUTORITÀ COMPETENTI** PER PREVENIRE EVENTI INDESIDERABILI FUTURI (ES. MODIFICA RCP, RITIRO AIC...ETC)

Farmacovigilanza

Sindrome da rilascio di citochine - CRS

Iperattivazione del sistema immunitario, determinata da un rilascio massivo di citochine infiammatorie.

- Fase prodromica: sindrome simil-influenzale
- Può portare a: instabilità emodinamica e disfunzione d'organo
- Si sviluppa in circa l'80% e oltre dei soggetti trattati con CAR T-cells
- Lo sviluppo di una CRS è associato all'efficacia clinica del trattamento e a un carico elevato di malattia

Sintomi generali	Gastrointestinali	Cardiovascolari	Polmonari	Ematologici	Altri organi
Febbre	Nausea	Tachicardia	Ipossia	Citopenie prolungate	Transaminite/epa- tite
Malessere	Vomito	Ipotensione	Dispnea	Coagulazione intra- vascolare dissemi- nata	Danno renale acuto
Artralgia/mialgia	Diarrea	Aritmie cardiache	Edema polmonare do- vuto ad aumentata per- meabilità capillare		
Nausea	Anoressia	Shock	Sindrome da distress respiratorio acuto		
Mal di testa					
Rash					
Diaforesi					

Farmacovigilanza

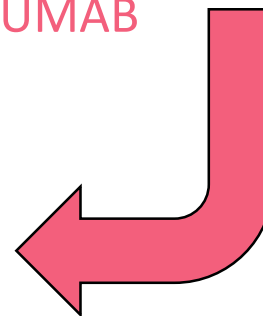
TRATTAMENTO

- Stretto monitoraggio clinico
- Terapia di supporto standard (antipiretici e/o analgesici)
- Nei casi di CRS severa: farmaco di elezione **TOCILIZUMAB**

8 mg/kg nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg

Dopo la prima dose, possono essere somministrate fino a 3 dosi supplementari

A distanza di almeno 8 ore

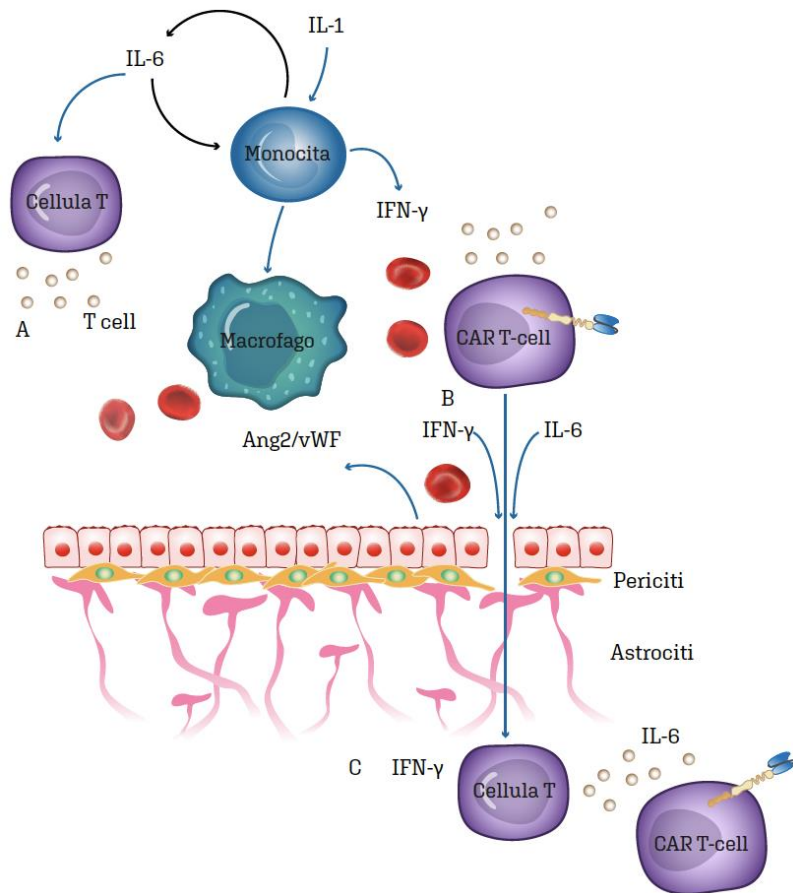


Diretto contro interleuchina 6



Farmacovigilanza

Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie - ICANS



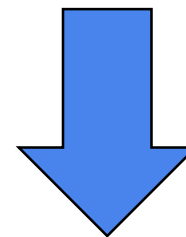
Il danno subìto dalla barriera ematoencefalica permette la migrazione delle cellule T (fra cui le CAR T-cells) nel parenchima cerebrale e la diffusione passiva delle citochine effettrici nel fluido cerebrospinale, portando a un'inflammatione del sistema nervoso centrale.

Farmacovigilanza

Sintomi generali	Disturbi del linguaggio	Alterazioni dello stato mentale	Disturbi del movimento
Cefalea Affaticamento Perdita di memoria Meningismo Convulsioni Aumento della pressione intracranica Edema cerebrale	Disartria Afasia	Confusione Disorientamento Deficit dell'attenzione Agitazione Delirio Allucinazioni Coma	Tremori Mioclono Automatismi facciali

TRATTAMENTO

- Stretto monitoraggio clinico
- Ricovero in terapia intensiva se di grado severo
- Eventuale ventilazione assistita
- Farmaci di elezione:
CORTICOSTEROIDI



DESAMETASONE 10 MG OGNI 6 ORE
Fino alla risoluzione dei sintomi
Aumentabile in caso di peggioramento
Poi a scalare

SCORE ICE PER GRADING ICANS NEI PAZIENTI ADULTI O PEDIATRICI > 12 ANNI

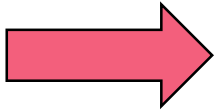
Valutare l'ICE Score basale prima della somministrazione delle cellule CAR; dopo l'infusione rivalutare giornalmente almeno ogni 8 ore per tutta la durata del ricovero										
Data										
Ora										
<ul style="list-style-type: none"> Orientamento spaziotemporale: anno, mese, città, ospedale 4 punti (1 punto per ogni risposta corretta) 										
<ul style="list-style-type: none"> Fasia: capacità di chiamare correttamente tre oggetti indicati (es. una penna, un bottone, un bicchiere) 3 punti (1 punto per ogni risposta corretta) 										
<ul style="list-style-type: none"> Esecuzione dei comandi: capacità di eseguire comandi semplici (chiudere gli occhi e tirare fuori la lingua) 1 punto 										
<ul style="list-style-type: none"> Scrittura: capacità di scrivere una frase standard (oggi è una bella giornata) 1 punto 										
<ul style="list-style-type: none"> Attenzione: capacità di contare al contrario di 10 in 10 da 100 a 10 1 punto 										
Punteggio totale										



Esperienza in Policlinico San Matteo: caso clinico 1

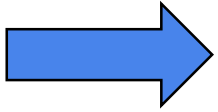


Paziente F, 70 anni, LINFOMA DIFFUSO A GRANDI
CELLULE B REFRATTARIO A DUE LINEE



12 ore post-infusione comparsa di **CRS**:
FEBBRE FINO A 39.2 °C E INNALZAMENTO DEGLI INDICI
INFIAMMATORI (IL6, LDH, FERRITINA E PCR).

❖ **Tocilizumab 2 dosi**: day +1 e day +6 (con risoluzione)



8 giorni dopo l'infusione comparsa di **ICANS grado 1**: disgrafia;
Rapida progressione a **G2**: disgrafia e afasia motoria;
E **G3**: confusione, mutismo acinetico, afasia motoria, agrafia.

❖ **Desametasone**

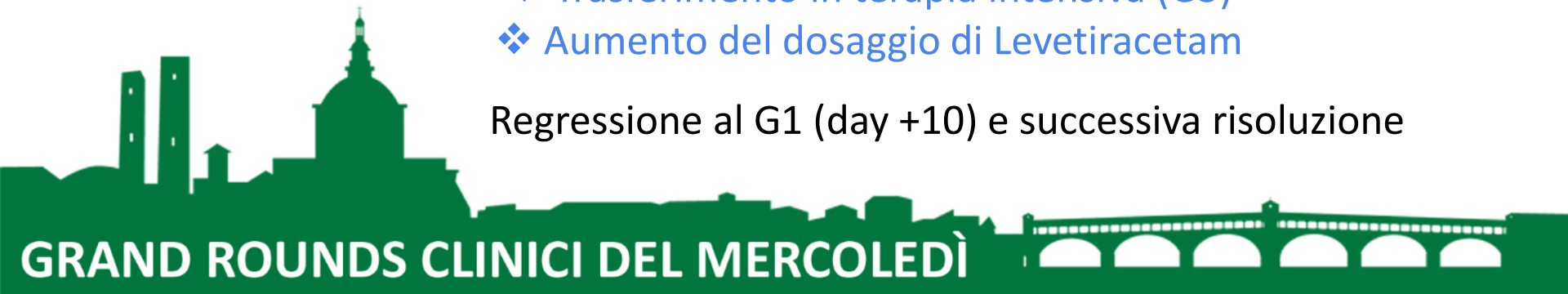
fino a 20 mg/6 ore per peggioramento a G3

❖ **Elettroencefalogramma, RM, visita neurologica**

❖ **Trasferimento in terapia intensiva (G3)**

❖ **Aumento del dosaggio di Levetiracetam**

Regressione al G1 (day +10) e successiva risoluzione



CAR T cell – Sfide future



Produzione accademica di CAR-T

WORK IN PROGRESS...

SCORE ICE PER GRADING ICANS NEI PAZIENTI ADULTI O PEDIATRICI > 12 ANNI

Data e Ora	SCRITTURA DEL PAZIENTE
31/10/1990	Oggi vi saluto, vado a casa



Grazie per l'attenzione !

