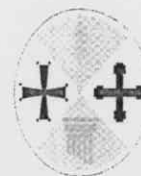




SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

GESTIONE TOSSICITÀ TERAPIA CON LINFOCITI GENETICAMENTE MODIFICATI (CAR-T)

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

INDICE

0. TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI.....	3
1. SCOPO.....	4
2. APPLICABILITA'.....	4
3. RESPONSABILITÀ.....	4
4. MODALITA' OPERATIVE.....	5
4.1. UTILIZZO DEL TOCILIZUMAB.....	9
4.2. TOSSICITA' NEUROLOGICA.....	10
4.2.1. Presentazione clinica.....	10
4.2.2. Grading.....	10
4.3. TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON CAR-T... 	11
4.3.1. CRS senza sindrome neurologica.....	11
4.3.2. ICANS senza CRS.....	12
4.3.3. Trattamento di CRS e ICANS concomitanti.....	13
4.4. IPERSENSIVITÀ: REAZIONI DA INFUSIONE.....	14
4.5. TUMOR LYSIS SYNDROME (TLS).....	14
4.6. LINFODEPLEZIONE.....	15
4.7. NEUTROPENIA FEBBRILE E INFEZIONI.....	15
4.8. HLH/MAS.....	15
5. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO.....	17

TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

PO: Procedura operativa

R: Registrazione Qualità

A: Allegato

F: Flussi

IO: Istruzione operativa

CTMO: Centro Trapianti Midollo Osseo

DUO: Direzione reparto e Direzione del Programma Trapianto

SGQ: Sistema Gestione Qualità

QM: Quality Manager

LAB: Laboratori

CIF: Citoflorimetria

CI: Coordinatore infermieristico, Capo sala

BIM: Biologia Molecolare

LAB CSE: Laboratorio Processazione Cellule Staminali Ematopoietiche

UNI: Unità intensiva

DHA: Day hospital Ambulatori

UTI: Terapia Intensiva e Anestesia

FARM: Farmacia

INFDHA: Infermieri DHA

INFR: Infermieri Reparto

NEURO: Neurologia

CRS: Cytokine release Syndrome

ICANS: Cell-associated neurotoxicity syndrome

TLS: Tumor lysis syndrome

HLH: Linfoistocitosi emofagotica

MAS: macrophage activated syndrome

1. Scopo

Fornire gli elementi chiave della tossicità associata alle terapie cellulari con CAR-T cells in termini di diagnosi e terapia, nonché dei criteri e le modalità operative del trasferimento in UTI.

2. Applicabilità

Premettendo che l'assistito deve essere sempre e comunque informato sul percorso diagnostico- terapeutico proposto, la presente procedura si applica:

> a tutti i pazienti che saranno sottoposti a terapia cellulare con CAR-T cells.

3. Responsabilità

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

Attività	DUO	SGQ	LAB	MUNI	MDHA	FARM	UTI	NEURO	C.I.	INFDH	INFR
Diagnosi differenziale											
-CRS grado 1-2-3-4-5											
-ICANS											
-Ipersensibilità da infusione	R P I C	C I	P I	P I C	P I C	P I C	P I	P	P I C	P I C	P I C
-TLS											
-Linfodeplezione											
-Neutropenia febbrile e Infezioni											
-HLH/MAS											
Monitoraggio insorgenza della CRS	R P I C	C I	P I	P I C	P I C	P I C	P I	P	P I C	P I C	P I C
Trasferimento UTI	R P I C	C I	P I	P I C	P I C	P I C	P I	P	P I C	P I C	P I C
Trattamento Tocilizumab	R P I C	C I	P I	P I C	P I C	P I C	P I	P	P I C	P I C	P I C
Legenda: R responsabile, P partecipa all'attività, I informato, C controlla											

4. Modalità operative

L'avvento di nuove immunoterapie, come terapia immunocellulare con linfociti T del recettore dell'antigene chimerico (CAR), ha rivoluzionato il panorama terapeutico nel trattamento di alcune malattie oncologiche, ma può essere associata a tossicità specifiche. La terapia CAR T utilizza linfociti T autologhi geneticamente modificate ex vivo tramite un vettore lentivirale codificante un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19, un bersaglio noto sulle cellule B.

Sono stati descritti CRS e sintomi neurologici, definiti formalmente come sindrome neurologica associata a cellule immunitario-effettrici, insieme a ipogammaglobulinemia, citopenie e infezioni.

La somministrazione di prodotti cellulari di tipo CAR-T può causare effetti collaterali non trascurabili perché le cellule che vengono reinfuse sono potentissime e molto attive e questo comporta dei rischi. Le complicanze possono essere molto gravi e, se non vengono gestite da equipe con grande esperienza specifica, possono risultare fatali. Il problema maggiore è rappresentato dalla cosiddetta sindrome da rilascio di citochine CRS, causata da una risposta immunitaria eccessiva dell'organismo a seguito dell'infusione dei linfociti T modificati. Per circa un terzo dei pazienti infusi è stata necessaria una gestione in terapia intensiva. La CRS si verifica a seguito dell'attivazione immunitaria e dal rilascio di citochine infiammatorie derivanti da monociti e macrofagi. Si ritiene che le citochine effettrici come IFN-gamma e il fattore stimolante le colonie di macrofagi granulocitari derivati dalle cellule T CAR e l'ossido nitrico a seguito della sintesi di ossido nitrico inducibile derivato dai macrofagi, siano altri mediatori di questa tossicità.

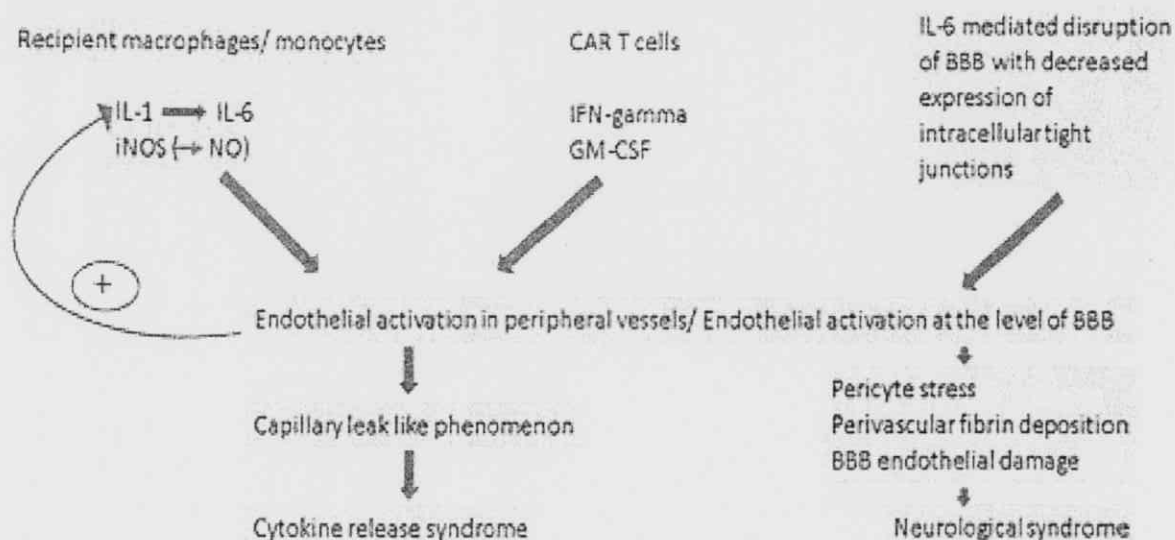


Figura 1- Potenziali meccanismi per CRS e ICANS correlati a CAR T.

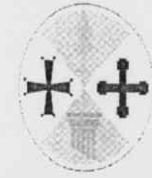
Il risultato di questo aumento delle citochine è l'esposizione delle cellule endoteliali a queste citochine che attivano l'endotelio come IL-6 e IFN- γ . Le cellule endoteliali possono esse stesse produrre IL-6 quando attivate, risultando in un circuito di feedback positivo. Le prove

dell'attivazione endoteliale sono state dimostrate come livelli elevati di fattore di von Willebrand e angiopoietina-2 nel siero in pazienti con CRS grave. L'eccesso di angiopoietina-2 provoca un'ulteriore attivazione endoteliale e aumenta la permeabilità microvascolare, determinando ulteriormente un fenomeno simile a una perdita capillare, con conseguente ipotensione e tachicardia tra gli altri sintomi della 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 (FiO₂) 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.

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)

Figura 2-ASTCT CRS Consensus Grading

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 ($\leq 6 \text{ L/minuto}$). 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 ($>6\text{L/ minuto}$), 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 ($\leq 6\text{ L/minuto}$) 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, con apposito modulo:

- Il giorno dell'aferesi, 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, 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
- approvvigionamento del tocilizumab

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.

4.1 Utilizzo del Tocilizumab

Nome commerciale RoActemra; la dose è 8 mg/kg; ogni ml di concentrato contiene 20 mg di tocilizumab; in reparto arriveranno i flaconi da 400 mg di tocilizumab in 20 ml, va somministrato per via endovenosa e non è necessaria alcuna variazione della dose in caso di insufficienza renale lieve. Non ci sono dati in caso di insufficienza renale moderata o severa.

Diluizione TOCILIZUMAB (RoActemra)

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

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

Preparazione: da una saccata di Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9%) di 100 ml togliere il quantitativo di sodio cloruro corrispondente al volume di RoActemra concentrato necessario per la dose del paziente (per es. paziente di 70 Kg -> quantità di farmaco pari a 560 mg -> volume di RoActemra concentrato da infondere 28 ml, volume di sodio cloruro da togliere dalla sacca 28 ml). La quantità necessaria di farmaco concentrato deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml. Per miscelare la soluzione capovolgere la sacca per infusione delicatamente per evitare la formazione di schiuma. Il volume finale deve essere 100 ml.

Infusione: infusione e.v. in 1 ora.

Esempi:

paziente di 50 Kg	400 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 20 ml
paziente di 55 Kg	440 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 22 ml
paziente di 60 kg	480 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 24 ml
paziente di 65 Kg	520 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 26 ml
paziente di 70 Kg	560 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 28 ml

paziente di 75 kg	600 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 30 ml
paziente di 80 Kg	640 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 32 ml
paziente di 85 Kg	680 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 34 ml
paziente di 90 kg	720 mg di RoActemra pari a RoActemra concentrato 36 ml

Il paziente rientra nel reparto ematologico non appena sia svezzato dai vasopressori e non abbia necessità di supporto ventilatorio invasivo o con casco.

4.2 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).

4.2.1 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 encephalopathy 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.

4.2.2 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*	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness ¹	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 ²	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 ³	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"> • Orientation: orientation to year, month, city, hospital: 4 points • Naming: ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points • Following commands: ability to follow simple commands (eg, "Show me 2 fingers" or "Close your eyes and stick out your tongue"): 1 point • Writing: ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 point • Attention: ability to count backwards from 100 by 10: 1 point

- 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 specifici (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.

4.3 TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON CAR-T

4.3.1 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	Tocilizumab	Steroidi	Follow-up
CRS grado 1	Standard of care	no	no	Stretta osservazione, tocilizumab 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 max 3 dosi di tocilizumab trattare come grado 3	Se non migliora dopo 2 dosi di tocilizumab: somministrare anche steroide come nel grado 3 in associazione alla terza dose di tocilizumab. Se ancora non migliora: somministrare a seguire steroide ad alte dosi, siltuximab e/o filtri
CRS grado 3	Consulenza rianimatoria per valutazione trasferimento UTI	SI come grado 2	SI metilprednisolone 1 mg/kg ev x 2 volte/die	
CRS grado 4	Trasferimento in UTI	SI come grado 2	SI metilprednisolone 1 mg/kg ev x3 volte/die	

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 associerà 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.

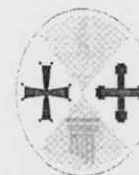
La gestione del paziente con CRES/ICANS e del paziente con CRS associata a CRES/ICANS sono descritte nel paragrafo 4.2 Tossicità neurologica.

4.3.2 ICANS senza CRS

Per la gestione della tossicità neurologica presso il nostro Ospedale si seguirà il protocollo neurologico redatto con l'Unità di Neurologia.

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	Tocilizumab	Steroidi	Follow-up
ICANS grado 1	Standard of care	no	no	Stretta osservazione
ICANS grado 2	Consulenza rianimatoria	no	SI Desametasone 10 mg ev 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
ICANS grado 3	Trasferimento in UTI	no		
ICANS grado 4	Trasferimento in UTI	no		

4.3.3 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	Tocilizumab	Steroidi	Follow-up
CRS grado 1				
+ ICANS gr.1	Standard of care	no	no	Stretta osservazione
+ ICANS gr. ≥ 2	Consulenza rianimatoria	no	Si Desametasone 10 mg ev 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. ≥ 2				
+ ICANS grado 1	Trasferimento in UTI 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 metilprednisolone 1 mg/kg x 2 volte/die, anche se CRS grado 2		
+ ICANS grado 3	Trasferimento in UTI			
+ ICANS grado 4	Trasferimento in UTI			

4.4 IPERSENSIVITÀ: reazioni da infusione

Le reazioni da infusione possono essere:

1. acute se avvengono entro 1 ora dall'infusione. Sono caratterizzate da febbre, brividi, nausea, orticaria, angioedema, rinite, congiuntivite, dispnea, broncospasmo, tachicardia, ipotensione, anafilassi;
2. tardive: da dopo 1 h dall'infusione a vari giorni di distanza da essa. Si presenta come eruzioni cutanee, vasculite, necrosi epidermica tossica, sdm di Steve-Johnson o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Non sono frequenti, e, in genere, non gravi e fortunatamente reversibili. Sono profilassate dalla premedicazione con paracetamolo e antistaminici (30-60 minuti prima dell'infusione).

In caso di febbre si usino antipiretici non steroidei.

Se i sintomi sono tali da configurare una condizione di rischio di vita si deve eseguire terapia di supporto secondo la buona pratica clinica e deve essere chiamato l'intensivista, secondo la procedura standard dell'Ospedale.

Le reazioni da infusione sono rare e il comportamento medico sarà dipendente dal grading; se 3 si sospende l'infusione temporaneamente per poi riprendere la stessa a velocità minore; per reazioni di tipo 4 o > la interruzione sarà definitiva

4.5 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 citoreducitiva. 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.

4.6 LINFODEPLEZIONE

Una B-cell aplasia è una on-target toxicity di CAR-T diretto contro il CD19 ed anche un surrogato della persistenza dei CAR-T e della loro efficacia.

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.

4.7 NEUTROPENIA FEBBRILE e INFEZIONI

Per il trattamento di neutropenia febbrile ed infezioni si rimanda alle LG01.

Si ricorda tuttavia che l'uso sistemico di steroidi è PROIBITO, a meno di sviluppo della CRS e tossicità neurologica (vedi paragrafi relativi a tale argomento).

4.8 HLH/MAS

HLH sta per Linfoistocitosi emofagotica (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 disordini reumatologici.

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

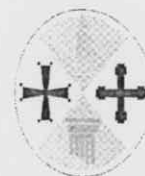
La diagnosi di HLH segue i criteri riportati nella tabella sottostante (HLH-2004 criteria):



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

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):^a

(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 × 10⁹/L
 - Neutrophils < 1.0 × 10⁹/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^b

^aSupportive 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

^bNew 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.

5. Documenti di riferimento

- FACT-JACIE International Standards Accreditation Manual, current edition
- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *SciTransl Med.* 2014;6(224):224ra25.
- Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *NatRev Cancer.* 2016;16(9):566–81.
- Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells- challenges and Opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO MolMed.* 2017;9(9):1183–97.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev ClinOncol.* 2018;15(1):31–46.
- Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, Hwang LN, Yu Z, Wrzesinski C, Heimann DM, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J ExpMed.* 2005;202(7):907–12.
- Kochenderfer JN, Yu Z, Frasheri D, Restifo NP, Rosenberg SA. Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. *Blood.* 2010;116(19):3875–86.
- PorterDL, HwangWT, FreyNV, LaceySF, ShawPA, LorenAW, BaggA, Marcucci KT, Shen A, Gonzalez V, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *SciTranslMed.* 2015;7(303):303-39.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, et al. Axicabtageneclisoleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, Stetler-Stevenson M, Phan GQ, Hughes MS, Sherry RM, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor transduced T cells. *Blood.* 2012;119(12):2709–20.
- Lee DW, Gardner R, PorterDL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188–95. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *MolTherOncolytics.* 2016;3:16011.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell Lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

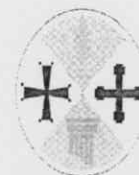
- the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8.
- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, MatoAR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *NEnglJ Med*. 2017; 377(26):2545–54.
 - Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, BorchmannP, McGuirk JP, Jaeger U, Jaglowski S, AndreadisC, Westin JR, et al. Primary analysis of Juliet: a global, pivotal, phase-2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2017; 130(Suppl1): 577–577.
 - Zhang E, XuH. A newinsight in chimeric antigen receptor engineered T cells for cancer immunotherapy. *J HematoOncol*. 2017;10(1):1.
 - Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):235–46.
 - Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, Sauter C, Wang Y, Santomasso B, Mead E, et al. Long term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *NEnglJMed*. 2018;378(5):449–59.
 - Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J*. 2014 Mar-Apr;20(2):119-22
 - Cairo MS and Bishop M (2004) Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*; 127(1): 3-11
 - Calogero A, DeLeij LFMH, Mulder N, et al (2000) Recombinant T-cell receptors: an immunologic link to cancer therapy. *J Immunol*; 23(4): 393-400
 - Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124:188-95.
 - Sadaat M and Jang S. Hemophagocyticlymphohistiocytosis with immunotherapy: brief review and case Report. *Journal of immunotherapy of cancer Sadaat and Jang Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2018) 6:49
 - Wohlfarth P, Worel N, and Hopfinger G. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—a hematological success story. *memo* (2018) 11:116–121
 - Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci*. 2012, 8
 - Le, QR et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *The Oncologist* 2018: Ahead of Print on April 5, 2018 as 10.1634/theoncologist.2018-0028
 - Oluwole OO and Davila ML. At The Bedside: Clinical review of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for B cell malignancies; *J of leuk biology*;2016 Epub ahead of print June 27, 2016 – doi:10.1189/jlb.5BT1115-524R
 - Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancyassociatedhemophagocyticlymphohistiocytosis in adults. *Cancer*. 2017; <https://doi.org/10.1002/cncr.30826>.
 - Weitzman S. Approach to Hemophagocytic syndromes. *Hematology*.2011(1):178–83.
 - Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE
CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503–16.
- Ammann S, Lehmborg K, zur SU, et al. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire. *Eur J Immunol*. 2017;47(2):364–73.
 - Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(6):713–27.
 - Daver N, Kantarjian H. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Lancet Oncol*. 2017; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30004-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30004-9).
 - Glavridis et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature Med*;2018;24:731-34.
 - Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. *Blood*. 2019 May 16;133(20):2212-2221. doi: 10.1182/blood-2018-12-893396. Epub 2019 Feb 26.
 - Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25.
 - Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7. Epub 2018 Dec 2
[https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(18\)31691-4/fulltext](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(18)31691-4/fulltext)
 - Guideline ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells: Daniel W. Lee^{1, #}, Bianca D. Santomaso^{2, #}, Frederick L. Locke³, Armin Ghobadi⁴, Cameron J. Turtle⁵, Jennifer N. Brudno⁶, Marcela V. Maus⁷, Jae H. Park⁸, Elena Mead⁹, Steven Pavletic⁶, William Y. Go¹⁰, Lamis Eldjerou¹¹, Rebecca A. Gardner¹², Noelle Frey¹³, Kevin J. Curran¹⁴, Karl Peggs¹⁵, Marcelo Pasquini¹⁶, John F. DiPersio⁴, Marcel R.M. van den Brink⁸, Krishna V. Komanduri¹⁷, Stephan A. Grupp^{18, *}, Sattva S. Neelapu^{19, *}