

Regione Lazio

DIREZIONE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Atti dirigenziali di Gestione

Determinazione 2 ottobre 2024, n. G12917

Gestione delle Terapie CAR-T nella Regione Lazio - definizione della Commissione di Esperti e recepimento delle linee di indirizzo "La rete per le terapie CAR-T nella Regione Lazio".

OGGETTO: Gestione delle Terapie CAR-T nella Regione Lazio - definizione della Commissione di Esperti e recepimento delle linee di indirizzo “La rete per le terapie CAR-T nella Regione Lazio”.

IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE
SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

SU PROPOSTA della Dirigente dell'Area Farmaci e Dispositivi;

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3;

VISTA la Legge Statutaria 11 novembre 2004, n. 1: “Nuovo Statuto della Regione Lazio”;

VISTA la Legge Regionale 18.2.2002, n. 6 e successive modificazioni: “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale” e s.m.i.;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1, recante “*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale*” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il D.Lgs. 23 giugno 2011, n. 118: “Disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro organismi, a norma degli articoli 1 e 2 della Legge 5.5.2009, n. 42” e successive modifiche;

VISTA la Legge Regionale 12 agosto 2020, n. 11, recante: “Legge di contabilità regionale”;

VISTO il Regolamento Regionale 9 novembre 2017, n. 26, recante: “Regolamento regionale di contabilità”, che, ai sensi dell'articolo 56, comma 2, della l.r. n. 11/2020 e fino alla data di entrata in vigore del regolamento di contabilità di cui all'articolo 55 della citata l.r. n. 11/2020, continua ad applicarsi per quanto compatibile con le disposizioni di cui alla medesima l.r. n. 11/2020;

VISTA la legge regionale 29 dicembre 2023, n. 23, recante: “Legge di stabilità regionale 2024”;

VISTA la legge regionale 29 dicembre 2023, n. 24, recante: “Bilancio di previsione finanziario della Regione Lazio 2024-2026”;

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 234 del 25.5.2023 con la quale viene conferito l'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Socio-sanitaria al dott. Andrea Urbani, ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTO l'Atto di Organizzazione n. G16551 del 07/12/2023 con cui è stato conferito l'incarico di Dirigente dell'Area Farmaci e Dispositivi alla Dr.ssa Marzia Mensurati;

CONSIDERATA la recente disponibilità delle terapie geniche con cellule CAR-T (cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR)) che costituiscono una forma innovativa di immunoterapia che ad oggi, trova principale impiego in campo oncoematologico ma che si presta ad ulteriori importanti sviluppi anche nei tumori solidi;

CONSIDERATO che le CAR-T sono trattamenti tempo-dipendenti e pertanto presentano una stretta analogia di gestione con l'ormai consolidato ed efficiente sistema dei trapianti nella Regione Lazio;

RILEVATA la necessità di strutturare una maggiore offerta di assistenza ospedaliera e stabilire una lista unica di pazienti eleggibili al trattamento CAR-T ed il relativo algoritmo per garantire le priorità d'intervento;

VISTA la disposizione regionale di cui alla nota prot. n.1474913 del 19 dicembre 2023 che stabilisce quanto segue:

- la definizione di una Commissione di esperti con il compito di valutare la casistica e la qualità del percorso delle procedure CAR-T eseguite nei Centri, nonché l'individuazione dei criteri di priorità d'intervento;

- l'istituzione presso il Centro Regionale Sangue, di seguito CRS, della lista unica dei pazienti eleggibili al trattamento CAR-T, individuati dalle ematologie regionali ed inseriti nella piattaforma LURTO già in uso;
- La Rete dei Centri regionali per la somministrazione delle CAR-T;
- La disponibilità di un data manager che in staff con il CRS seguirà il processo dalle fasi iniziali, a supporto delle ematologie regionali;

VISTA la Disposizione Regionale di cui alla nota prot. 346927 del 12 marzo 2024 che ha riunito, su indicazione del Direttore della Direzione Salute, la Commissione di Esperti CART nella Regione Lazio così da raccogliere l'adesione alla partecipazione e definire le strategie utili alla migliore gestione dell'ambito e redigere un primo documento contenente dati farmacoepidemiologici ed esperienze cliniche con la definizione della Rete delle terapie CAR-T per la formale adozione e la successiva implementazione;

PRESO ATTO del documento di indirizzo "La rete per le terapie CAR-T nella regione Lazio", redatto preliminarmente dal citato Gruppo di Esperti sulle CAR-T, che definisce la governance che ruota intorno all'individuazione, gestione e monitoraggio delle terapie con CAR-T;

PRESO ATTO che gli obiettivi della rete regionale per le terapie CAR-T riguardano la definizione di un percorso di accesso alle terapie, l'individuazione di una rete di centri secondo una modalità Hub and Spoke, l'individuazione di algoritmi in grado di selezionare la popolazione eleggibile per la terapia con CAR-T alla luce delle indicazioni approvate e la definizione del fabbisogno regionale;

PRESO ATTO che con la nota prot. n. 636427 del 15 maggio 2024, in seguito alle richieste effettuate dalla Commissione di Esperti, è stata istituita una lista unica Regionale gestita dell'Area Farmaci e Dispositivi che coordina in modo diretto le richieste effettuate dai clinici ed assegna dei numeri univoci di somministrazione così da anticipare la piena disponibilità della condivisione informatizzata dei dati, che pertanto segna l'inizio del percorso di gestione condivisa dei trattamenti CAR-T fra i due ospedali ad oggi operativi nella Regione;

RITENUTO NECESSARIO:

- prendere atto della commissione di esperti secondo la seguente costituzione (o loro delegati):
 - Direttore Scientifico Oncoematologia e officina farmaceutica - Ospedale Bambino Gesù;
 - Responsabile Centro Trapianti midollo osseo - Policlinico Gemelli;
 - Responsabile Unità Linfomi - Policlinico Gemelli;
 - CART Specialist esperto linfomi - Policlinico Umberto I;
 - Responsabile Ematologia- esperto linfomi -Policlinico Umberto I;
 - Linfomologo esperto linfomi - Policlinico Tor Vergata;
 - Responsabile Trapianti - Policlinico Tor Vergata;
 - Direttore CRT Lazio;
 - Direttore DEP;

stabilire che faranno parte della Commissione un referente dell'Area Farmaci e Dispositivi della regione Lazio ed un referente dell'Area Rete Ospedaliera della Regione Lazio;

- definire che la Commissione di esperti sarà costantemente aggiornata così da poter includere le professionalità emergenti;
- recepire il documento di indirizzo "La rete per le terapie CAR-T nella regione Lazio" preliminarmente condiviso dal gruppo di lavoro soprariportato;
- istituire presso il Centro Regionale Trapianti della regione Lazio, di seguito CRT, la lista unica dei pazienti eleggibili al trattamento CAR-T individuati dalle ematologie regionali ed inseriti nella piattaforma LURTO (Lista Unica Regionale Trapianti d'Organo) già in uso, che sarà implementata allo scopo;
- prevedere la disponibilità di un data manager che, in staff con il CRT, seguirà il processo nelle fasi iniziali a supporto delle ematologie regionali, ed in seguito garantirà l'ottimizzazione del processo definito;
- prendere atto che la Regione Lazio già opera una gestione condivisa dei trattamenti CART-T per il tramite dell'attività di coordinamento diretto svolta dall'Area Farmaci e dispositivi che assegna e registra i numeri univoci di somministrazione così da anticipare la piena disponibilità della condivisione informatizzata dei dati,

- definire che la Commissione di Esperti abbia il compito di valutare la casistica e la qualità del percorso delle procedure CAR-T eseguite nei centri della RL, nonché di effettuare in modalità congiunta e permanente la valutazione dei casi clinici, in applicazione di criteri di priorità d'intervento;
- definire che la Commissione di Esperti stabilirà la modalità di governance gestionale dei centri Regionali autorizzati alla somministrazione CAR-T nella regione Lazio, e che pertanto i Direttori Generali, per competenza, garantiranno la piena operatività, a partire da quanto già in essere presso i centri attualmente autorizzati ad erogare tali terapie:
 1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
 2. Policlinico Universitario Fondazione Agostino Gemelli
 3. Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
- integrare le attività della rete per le terapie CAR-T nella regione Lazio nell'ambito della rete Oncologica Regionale

DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa, che si intendono integralmente accolte:

- di prendere atto della Commissione di esperti Cart-T (o loro delegati) operante nella Regione Lazio come di seguito riportato:
 - Marzia Mensurati, Daniele Ricagni, Emilio Comberiati, Daniela Botta - *Area Farmaci e Dispositivi Medici, Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione lazio*
 - Sergio Ribaldi - *Area Rete ospedaliera della regione Lazio*
 - Valeria Belleudi, Michela Servadio, Silvia Alessio, Marco Finocchietti, Ilaria Cozzi, Antonio Addis - *UOSD Epidemiologia del Farmaco, Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio*
 - Mariano Feccia, Gianfranco Teti - *UOC Centro Regionale Trapianti Lazio, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini*
 - Adriano Venditti – *Responsabile ematologia – linfomologo esperto linfomi - Fondazione Policlinico Tor Vergata (PTV)*
 - Raffaella Cerretti - *UOC Trapianto Cellule Staminali, Fondazione Policlinico Tor Vergata (PTV)*
 - Maurizio Martelli, Alice di Rocco - *UOC Ematologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I*
 - Maria Teresa Carretta - *UOC Farmacia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I*
 - Alessandro Pulsoni - *Università Sapienza, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, UOC Ematologia con trapianto Osp. S.M. Goretti Latina*
 - Andrea Mengarelli - *UOSD Ematologia e Trapianti, Dipartimento Clinico Sperimentale Oncologico, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)*
 - Francesco Equitani - *UOC Medicina Trasfusionale, AUSL Latina*
 - Pietro Merli - *Dipartimento di Ematologia/Oncologia pediatrica, terapia cellulare e genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*
 - Rosa Saltarelli - *UOC Oncologia, Ospedale di Tivoli, ASL ROMA 5*
 - Simona Sica, Stefan Hohaus - *UOC Ematologia e Trapianto di cellule staminali emopoietiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS*
- di recepire il documento di indirizzo “La rete per le terapie CAR-T nella regione Lazio” preliminarmente definito dalla predetta Commissione di Esperti,
- di istituire presso il CRT Regione Lazio la lista unica dei pazienti eleggibili al trattamento CAR-T individuati dalle ematologie regionali ed inseriti nella piattaforma LURTO;

- che l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini provveda alla corretta implementazione di quanto necessario a garantire la funzionalità del CRT per la finalità individuata, sia implementando la piattaforma LURTO sia garantendo la disponibilità di un data manager che, in staff con il CRT, seguirà il processo nelle fasi iniziali a supporto delle ematologie regionali, ed in seguito garantirà l'ottimizzazione del processo definito;
- di recepire la presenza di una lista unica regionale coordinata dall'Ara Farmaci e Dispositivi che consente la gestione condivisa delle terapie in una fase preliminare che sarà superata dalla gestione informatizzata per il tramite della piattaforma LURTO;
- di dare mandato alla Commissione di Esperti di redigere il documento di funzionalità della rete regionale e gli standard di qualità per la corretta gestione dei processi;
- di promuovere percorsi di collaborazione in materia di sviluppo scientifico, ricerca clinica, traslazionale e didattica nell'ambito della medicina personalizzata e dell'immunoterapia;
- che la rete per le terapie CAR-T nella regione Lazio sia integrata nell'ambito della rete Oncologica Regionale

L'attività della Commissione non comporta alcun impegno di spesa.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

Avverso il presente atto è ammesso ricorso giurisdizionale al TAR Lazio nei termini di legge.

Il Direttore Regionale
Andrea Urbani

LA RETE PER LE TERAPIE CAR-T NELLA REGIONE LAZIO

*Governance, definizione della popolazione target,
e follow-up dei pazienti soggetti a terapia con CAR-T*

Roma, Luglio 2024



A cura del Gruppo di Lavoro

Marzia Mensurati, Daniele Ricagni, Emilio Comberiat, Daniela Botta
*Area Farmaci e Dispositivi Medici, Direzione Regionale Salute e Integrazione
Sociosanitaria, Regione Lazio*

Valeria Belleudi, Michela Servadio, Silvia Alessio, Marco Finocchietti, Ilaria Cozzi,
Antonio Addis
UOSD Epidemiologia del Farmaco, Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio

Mariano Feccia, Gianfranco Teti
UOC Centro Regionale Trapianti Lazio, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini

Adriano Venditti, Raffaella Cerretti
UOC Trapianto Cellule Staminali, Fondazione Policlinico Tor Vergata (PTV)

Maurizio Martelli, Alice di Rocco
*UOC Ematologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Azienda
Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I*

Maria Teresa Carretta
UOC Farmacia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I

Alessandro Pulsoni
*Università Sapienza, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, UOC
Ematologia con trapianto Osp. S.M. Goretti Latina.*

Andrea Mengarelli
*UOSD Ematologia e Trapianti, Dipartimento Clinico Sperimentale Oncologico, Istituto
Nazionale Tumori Regina Elena, Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)*

Francesco Equitani
UOC Medicina Trasfusionale, AUSL Latina

Pietro Merli
*Dipartimento di Ematologia/Oncologia pediatrica, terapia cellulare e genica, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù*

Rosa Saltarelli
UOC Oncologia, Ospedale di Tivoli, ASL ROMA 5

Simona Sica, Stefan Hohaus
*UOC Ematologia e Trapianto di cellule staminali emopoietiche, Fondazione Policlinico
Universitario Agostino Gemelli IRCCS*

INDICE

LE TERAPIE CON CELLULE CAR-T	4
1. Cosa sono e come agiscono	4
2. Le terapie autorizzate in Europa e rimborsate in Italia	4
3. Eventi avversi e popolazioni speciali	5
4. I costi delle terapie CAR-T	6
OBIETTIVI DELLA RETE REGIONALE.....	7
GOVERNANCE DELLA RETE REGIONALE PER LE TERAPIE CON CAR-T ...	7
IL COMITATO DI INDIRIZZO	8
IL PERCORSO DI CURA	9
IL REGISTRO REGIONALE.....	10
DEFINIZIONE DEL FABBISOGNO REGIONALE.....	10
1. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B	13
2. Linfoma primitivo a cellule B del mediastino.....	15
3. Linfoma a Cellule Mantellari	17
4. Linfoma Follicolare.....	19
5. Leucemia Linfoblastica Acuta a cellule B	21
Mieloma Multiplo	23
CRITERI DI PRIORITIZZAZIONE	25
ALLEGATI	26

LE TERAPIE CON CELLULE CAR-T

1. Cosa sono e come agiscono

Le terapie geniche con cellule CAR-T (cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR)) costituiscono una forma innovativa di immunoterapia che ad oggi, trova principale impiego in campo oncoematologico. Il processo che permette la realizzazione delle CAR-T si basa sulla reingegnerizzazione genetica di cellule T provenienti dal sangue del paziente stesso, nelle quali viene introdotto DNA in grado di esprimere CAR sulla superficie delle cellule. Una volta espanse in vitro, le CAR-T vengono infuse nuovamente nel paziente. A questo punto, grazie alla presenza del recettore chimerico, tali cellule T sono in grado di dirigersi verso le cellule tumorali e selettivamente distruggerle (1). La maggior parte delle cellule immunitarie attualmente ingegnerizzate, incluse le terapie con cellule CAR-T approvate, appartiene alla componente cellulare del sistema immunitario adattativo, nello specifico linfociti T CD4+ e/o CD8+, ma anche l'ingegnerizzazione di altre famiglie di cellule immunitarie, in particolare quelle appartenenti al sistema immunitario innato come le Natural-Killer (2) e i Macrofagi (3), si sta diffondendo. Ad oggi le CAR-T approvate dall'EMA sono indirizzate a colpire cellule tumorali che esprimono l'antigene e CD19 e più di recente il BCMA (B-Cell Maturation Antigen).

2. Le terapie autorizzate in Europa e rimborsate in Italia

Attualmente, le terapie con cellule CAR-T approvate dall'EMA sono sei in totale: tisagenlecleucel (Tisa-cel), il cui nome commerciale è Kymriah, Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), il cui nome commerciale è Yescarta, Brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel), conosciuto con il nome di Tecartus; poi ci sono Lisocabtagene maraleucel, Idecabtagene vicleucel e Ciltacabtagene autoleucel, conosciute in commercio rispettivamente con il nome Breyanzi, Abecma e Carvykti. Le prime due, Tisa-cel e Axi-cel, sono state approvate dall'EMA nel 2018, mentre l'ultima, Ciltacabtagene autoleucel è stata approvata nel 2022. Tutte queste terapie trovano impiego in specifici tumori del sangue. In particolare, Tisa-cel è indicata per linfoma a cellule B di alto grado (HGBL); il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL); il linfoma primario mediastinico a grandi cellule B (PMBCL) e il linfoma follicolare (FL). Axi-cel, oltre al DLBCL e al FL, trova indicazione nella leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL) in età pediatrica. Per quanto riguarda il Brexu-cel, oltre a B-ALL nell'adulto, viene usata nel linfoma a cellule mantellari (MCL). Infine Lisocabtagene maraleucel è indicata per DLBCL, HGBCL, PMBCL e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), mentre sia Idecabtagene vicleucel che Ciltacabtagene autoleucel sono indicate per il Mieloma Multiplo (MM). In Tabella 1 sono riportate tutte le CAR-T con specifiche riguardo la loro approvazione da parte dell'EMA e il loro stato di rimborso in Italia, stabilito dall'AIFA.

Non tutte queste terapie sono ad oggi rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), infatti attualmente in Italia si trovano in commercio solo le seguenti CAR-T: Yescarta, Kymriah, Tecartus, Breyanzi e Abecma.

Tabella 1. - CAR-T con indicazioni attualmente approvate dall'EMA

CAR-T	INDICAZIONI	INDICAZIONI AUTORIZZATE (EMA)	RIMBORSO SSN
Axi-cel (Yescarta)	Pazienti adulti con DLBCL e PMBCL refrattari o recidivanti dopo 2 o più linee di terapia sistemica	Agosto 2018	Dicembre 2022*
	Pazienti adulti con FL recidivante o refrattario dopo 3 o più linee di terapia sistemica	Giugno 2022	Novembre 2023
	Pazienti adulti con DLBCL e HGBL refrattari alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea	Ottobre 2022	Novembre 2023
Tisa-cel (Kymriah)	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con LLA a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. Pazienti adulti con DLBCL in recidiva o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica	Agosto 2018	Agosto 2023°
	Pazienti adulti con FL in recidiva o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica	Aprile 2022	Agosto 2023
Brexu-cel (Tecartus)	Pazienti adulti con MCL recidivante o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton	Dicembre 2020	Marzo 2022§
	Pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con ALL da precursori di cellule B recidivante o refrattaria	Settembre 2022	Dicembre 2023
Idecabtagene vicleucel (Abecma)	Pazienti adulti con MM recidivante o refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	Agosto 2021	Febbraio 2024
Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)	Pazienti adulti con DLBCL, PMBCL e FL3B recidivati o refrattari, dopo 2 o più linee di terapia sistemica	Aprile 2022	Febbraio 2024
	Pazienti adulti con DLBCL, il HGBCL, il PMBCL il FL3B che sono refrattari alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea	Marzo 2023	-
Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)	MM recidivante o refrattario	Maggio 2022	-

*Nel novembre 2019 sono stati definiti sia il numero AIC per l'identificazione nazionale, sia il regime di rimborsabilità secondo payment at result relativi allo Yescarta;

°Nel maggio 2019 il Kymriah è stato inserito in classe C (nn) con relativo codice AIC; in agosto 2019 è stato stabilito il regime di rimborsabilità secondo payment at result;

§In aprile 2021 il Tecartus è stato inserito in classe C (nn) con relativo codice AIC.

3. Eventi avversi e popolazioni speciali

L'uso delle terapie con cellule CAR-T non è privo di eventi avversi. In particolare, nella popolazione adulta, fra gli eventi avversi più comunemente riscontrati è importante citare la sindrome da rilascio di citochine (CRS), e le reazioni avverse neurologiche, entrambe osservate frequentemente nella popolazione sottoposta a terapie con cellule CAR-T, sebbene con variabilità nella manifestazione. Ad esempio, secondo i documenti

prodotti dall'EMA indicanti le caratteristiche del prodotto (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>) vengono elencate specifiche avvertenze speciali e precauzioni di impiego in particolari popolazioni, perché maggiormente soggette ad eventi avversi, oppure per mancanza di informazioni sufficienti sul profilo di rischio/benefico. Fra le popolazioni speciali nella popolazione adulta, si annoverano:

- pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) poiché l'esperienza clinica è limitata;
- pazienti con malattie concomitanti quali: patologie attive del sistema nervoso centrale o con funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata, poiché maggiormente esposti alle reazioni avverse;
- pazienti con linfoma primitivo del SNC o con leucemia o linfoma con coinvolgimento attivo del SNC, poiché l'esperienza clinica è limitata ed il rapporto rischio/beneficio non è stato ancora stabilito;
- pazienti anziani, poiché vi è un'esperienza clinica limitata.

Inoltre, fra gli eventi avversi emersi durante le sperimentazioni cliniche, occorre anche citare l'insorgenza di tumori secondari. Questi eventi, meno frequenti rispetto a CRS o alle reazioni avverse neurologiche secondo quanto emerso dalle sperimentazioni, sono stati recentemente portati alla luce da ulteriori indagini post marketing svolte dalla FDA, secondo le quali si rende necessario un monitoraggio più minuzioso che potrebbe comportare una rivalutazione delle stime di rischio/beneficio calcolate (4).

4. I costi delle terapie CAR-T

Le terapie con cellule CAR-T risultano estremamente costose. Per le prime terapie che hanno ricevuto l'autorizzazione al commercio da parte dell'EMA, L'AIFA ha inizialmente negoziato un modello di rimborso appartenente alla modalità di Risk sharing conosciuto con il nome di "payment at result". Tale modello di rimborso è stato approvato in corrispondenza dell'apertura dei registri di monitoraggio rispettivamente di Tisa-cel (GU n.188, 12.08.2019) e Axi-cel (GU n.264, 11.11.2019). Secondo tale modello, il SSN era tenuto a pagare il farmaco solo se ne veniva dimostrata l'efficacia della terapia secondo condizioni negoziali. Nel dettaglio, il pagamento veniva suddiviso in tranches, che nel caso di Tisa-cel partivano dall'infusione e seguivano a 6 e a 12 mesi di distanza, mentre per quanto riguarda Axi-cel, le tranches erano fissate a 6, 9 e 12 mesi di distanza dall'infusione. Questo meccanismo di rimborso implicava che il SSN potesse remunerare completamente soltanto i pazienti che effettivamente traevano beneficio dal trattamento, in caso contrario il farmaco erogato era a carico dell'azienda farmaceutica. Il precedente meccanismo di rimborso – a partire da dicembre 2022 per Axi-cel e da agosto 2023 per TISA-CEL - è stato semplificato a favore di uno sconto obbligatorio sul prezzo ex factory da praticarsi alle strutture del SSN (pubbliche e private accreditate). I nuovi prezzi di cessione, inferiori ai precedenti, incorporano i benefici che potevano derivare dal meccanismo di payment at result grazie alle confermate evidenze cliniche emerse dall'analisi dei dati di efficacia e sicurezza presenti nei registri di monitoraggio. Inoltre, la cessione dei lotti fuori specifica (OOS) rimane a titolo gratuito.

OBIETTIVI DELLA RETE REGIONALE

Considerando sia l'importante rivoluzione introdotta da queste terapie nell'ambito della cura dei tumori del sangue, sia le rilevanti implicazioni economiche e di spesa sanitaria che questa innovazione ha portato e porterà con sé in futuro, diventa cruciale poter sviluppare una governance specifica che faciliti e gestisca i diversi aspetti di tale innovazione. In generale quindi sarà necessario disegnare una rete di centri secondo una modalità Hub and Spoke, definire un percorso di accesso alle terapie, individuare degli algoritmi in grado di selezionare la popolazione target di tali trattamenti tenendo conto delle attuali indicazioni, ma anche di quelle future. Inoltre, è essenziale monitorare la popolazione che si è sottoposta alla terapia nella pratica clinica.

A tal fine il presente documento si pone l'obiettivo di:

- Definire la **governance** che ruota intorno all'individuazione, gestione e monitoraggio delle terapie con CAR-T;
- Specificare il metodo con cui Identificare la popolazione eleggibile per la terapia con CAR-T alla luce delle indicazioni approvate e quindi definire il **fabbisogno** regionale;
- **Monitorare** la popolazione che ha ricevuto la terapia fino ad oggi
- **Programmare** quale sarà nel prossimo futuro la popolazione candidabile alla terapia tenendo conto delle indicazioni approvate dall'EMA e delle attuali sperimentazioni.

GOVERNANCE DELLA RETE REGIONALE PER LE TERAPIE CON CAR-T

La Regione Lazio, attraverso la Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria e l'Area Farmaci e Dispositivi Medici provvede agli atti regolatori che sanciscono l'organizzazione della rete regionale per le terapie con CAR-T. L'aggiornamento riguardante le attività di tale rete saranno accompagnate da delibere e/o determine regionali.

La governance della rete per questo tipo di terapie è costituita dai seguenti elementi chiave di sistema (Tabella 2):

- Individuazione di un **Comitato di Indirizzo** costituito da esperti clinici e tecnici individuati attraverso un atto regolatorio regionale
- Organizzazione di un **percorso di cura** attraverso l'accesso centri *Hub and Spoke* e la costituzione di una *Lista di pazienti Candidabili* e di una *lista di pazienti eleggibili*. L'attività associata all'aggiornamento delle diverse liste e al monitoraggio dei pazienti sarà facilitata dalla presenza di un *CAR-T manager*
- La rete, attraverso una **piattaforma condivisa**, avrà anche la possibilità nel tempo di raccogliere i dati dei pazienti che candidabili ed eleggibili ed effettuare il monitoraggio post-trattamento costituendo quindi un **registro regionale** di pazienti trattati.

- Definizione del **fabbisogno annuale** attraverso un protocollo predefinito e aggiornato sotto la supervisione del Comitato di Indirizzo;

Tabella 2. Attività dei diversi soggetti coinvolti nella rete regionale

Soggetti	Attività	Documenti
Regione Lazio	• Documenti di indirizzo • Regolatorio • Budget	• Delibera istitutiva Rete • Determine
Comitato di Indirizzo	• Definizione Criteri Eleggibilità/Candidatura	• Documento Rete CAR-T Regionale • Procedure Operative Rete • CAR-T Manager
Dipartimento di Epidemiologia	• Definizione Fabbisogno	• Protocollo Analisi • Report Follow-up Pazienti rete per le Terapie Car-t nella Regione Lazio
Centro Regionale Trapianti	• Creazione piattaforma condivisa	• Gestione e manutenzione Piattaforma condivisa
CAR- T Manager Regionale	• Coordinamento attività CAR-T Manager	• Qualità del dato
CAR-T Manager Hub/Spoke	• Gestione Pazienti Hub/Spoke	• Inserimento dati e follow-up pazienti per singolo Hub

IL COMITATO DI INDIRIZZO

Il governo di questo nuovo tipo di terapie ha bisogno di essere continuamente aggiornato riguardo all'individuazione del percorso di diagnosi e cura. Per tale motivo è

importante che nell'ambito della *governance* generale del processo venga definito un panel multidisciplinare che metta insieme le migliori competenze in grado di seguire nel tempo come queste nuovi interventi terapeutici vengano messi a disposizione e utilizzati. Il Comitato di indirizzo dovrà essere costituito attraverso un atto normativo regionale e costituito da tecnici del Servizio Sanitario Regionale. Ne faranno parte i responsabili dei centri Hub e del Dipartimento di Epidemiologia oltre a degli esperti individuati dalla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria e l'Area Farmaci e Dispositivi Medici. Quest'ultima avrà il compito di coordinare i lavori del Comitato. Le attività del Comitato consisteranno principalmente nella definizione e aggiornamento dei criteri per l'individuazione dei pazienti candidabili ed eleggibili; nella definizione delle procedure operative della rete regionale per le terapie con CAR-T e nella supervisione delle attività del CAR-T managers. Il Comitato di indirizzo opererà inoltre per definire una piattaforma

IL PERCORSO DI CURA

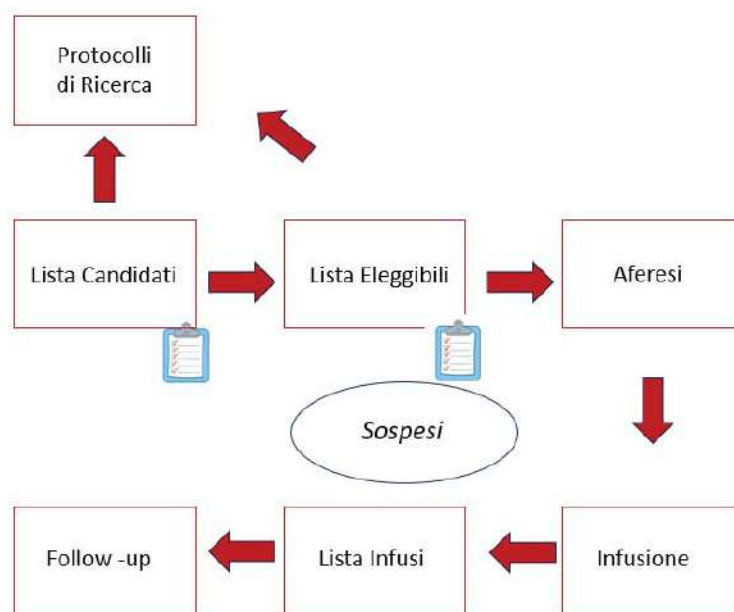
Centri Hub and Spoke. Una volta individuate i centri Hub e Spoke sarà dotato il percorso di cura così come definito nella successiva Figura. Ad ora (Aprile 2024) sono attivi nel Lazio due centri hub per CAR-T in emopatie dell'adulto. Il sistema operativo dovrebbe prevedere l'ingresso di ulteriori centri hub parallelamente alla loro abilitazione. Sarà quindi necessario che la rete preveda già la predisposizione ad essere modificata aggiungendo i nuovi centri hub. Verranno create due liste consecutive: una **Lista candidati** (L-Cand) contenente i pazienti presentati dai centri Spoke tramite piattaforma, ed una **Lista eleggibili** (L-Elegg) in cui possano accedere i pazienti provenienti dalla L-Cand che vengano ritenuti idonei a trattamento dopo valutazione da parte del centro hub.

Verranno definiti da parte del Comitato di Indirizzo i criteri di assegnazione dei pazienti della L-Elegg ai vari centri hub. In Allegato vengono riportati i criteri desunti dalle limitazioni imposte dalla Scheda tecnica dei diversi CAR-T fino ad oggi immessi in commercio e dalle restrizioni presenti nelle schede del Registro AIFA. Sulla base di tali criteri il Comitato di Indirizzo dovrà formulare dei principi di **prioritizzazione dei pazienti** eleggibili in modo da ottenere una lista attiva di pazienti che potrà accedere alle terapie con CAR-T.

Occorrerà inoltre regolamentare l'accesso a CAR-T da parte di pazienti fuori regione, che nel modello RER ricevono un basso livello di priorità. Occorre definire la modalità di accesso alla lista candidati regionale (L-Cand) da parte dei pazienti fuori regione non trattati nel Lazio (chi possa inserire i pazienti nella **piattaforma** fungendo da centro referral). È possibile prevedere una sospensione del paziente, successiva all'inclusione nella L-Elegg, per mutate condizioni cliniche. Il periodo di sospensione non contribuisce al computo delle tempistiche di liste di attesa lasciando di fatto il paziente in 'stand-by'. Il percorso di cura (Figura 1) tiene conto anche dei pazienti che in quanto non candidabili o non eleggibili possono essere indirizzati verso protocolli di ricerca per indicazioni terapeutiche non ancora registrate. È necessaria l'identificazione della figura di un coordinamento regionale dei **CAR-T manager** (idealmente uno per centro HUB). Tali figure dovranno anche avere funzioni di data-managing, gestione della piattaforma, aggiornamento date e campi durante il CAR-T journey sulla base delle informazioni

ricevute dal comitato di indirizzo. Il CAR-T manager garantisce follow-up del paziente sulla piattaforma.

Figura 1. Flusso di accesso alle terapie con CAR-T attraverso le diverse Liste



IL REGISTRO REGIONALE

Il percorso di cura permetterà attraverso una piattaforma dedicata la raccolta dei dati relativi alle diverse fasi di arruolamento e trattamento dei pazienti destinati alle terapie con CAR-T. È importante che tale piattaforma non costituisca un aggravio e/o un ostacolo alla compilazione delle schede AIFA. Al contrario tale attività dovrebbe facilitare la rendicontazione dei pazienti regionali destinati a tale trattamento e la distinzione tra le terapie che potranno essere rimborsate attraverso il fondo destinato ai farmaci innovativi.

I dati che popoleranno la piattaforma serviranno inoltre alla validazione dei processi di definizione del fabbisogno regionale per queste terapie che viene di seguito descritto.

DEFINIZIONE DEL FABBISOGNO REGIONALE

Tenendo conto del precedente lavoro svolto in termini di identificazione della popolazione eleggibile alla terapia con CAR-T, pubblicato nel 2020 e incentrato sull'identificazione dei soggetti con DLBCL refrattari o recidivanti dopo 2 o più linee di terapia sistemica (5); si è ritenuto prioritario partire da questa popolazione anche nel

presente report. Inoltre, sulla base della frequenza di questa variante di linfoma non-Hodgkin (NHL) nella popolazione, della sua natura aggressiva e dell'approvazione recente per l'uso in seconda linea della terapia CAR T in un sottogruppo di pazienti, questo gruppo rappresenta la principale categoria di pazienti che beneficerà della terapia.

Man mano che verranno approvate nuove indicazioni terapeutiche ed entreranno in commercio nuovi prodotti, il Dipartimento di Epidemiologia (Unità Epidemiologia del Farmaco) svilupperà degli algoritmi che permetteranno di identificare una stima di pazienti regionali eleggibili. Tali stime permetteranno di definire un fabbisogno utile alla programmazione per le risorse necessarie alle strutture coinvolte nel percorso di cura. L'analisi continua dei dati provenienti dal registro regionale consentirà di validare e di perfezionare le stime iniziali.

Ad oggi, attraverso la revisione della letteratura scientifica esistente e tramite analisi *ad hoc* effettuate su database amministrativi della Regione Lazio, il Dipartimento di Epidemiologia ha sviluppato dei primi algoritmi e ottenuto una stima complessiva dei pazienti regionali eleggibili alla terapia CAR-T, rispetto alle indicazioni attualmente approvate dall'EMA e rimborsate dall'AIFA (Tabella 3).

Tale stima complessiva si riferisce al numero di individui che, nel rispetto delle diverse indicazioni rimborsate, possono potenzialmente raggiungere la terapia CAR-T. Tuttavia, il contributo dell'esperienza clinica perfezionerà ulteriormente tale stima, chiarendo come e quali criteri clinici di eleggibilità a queste terapie, inclusi i criteri presenti in scheda tecnica e in scheda AIFA (in allegato), possono influire nella definizione dei pazienti eleggibili. Inoltre, sarà possibile esplicitare il ruolo svolto dallo stato di salute del paziente e dai trattamenti alternativi, nella definizione delle scelte cliniche.

I pazienti che risulteranno eleggibili secondo i criteri delle schede allegate, tenendo conto anche dei parametri clinici indicati dal Comitato di indirizzo, comporranno la lista finale dei pazienti infusi.

Tabella 3. - Stima complessiva dei pazienti regionali eleggibili a terapie CAR-T sulla base delle indicazioni approvate dall'EMA e rimborsate dall'AIFA

PATOLOGIA	INDICAZIONI	STIMA TEORICA	STIMA OSSERVATA
Linfoma diffuso a grandi cellule B	In recidiva o refrattario entro 12 mesi a seguito di 1 linea di terapia sistemica	38	46
	In recidiva o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica	51	28
Linfoma primitivo a cellule B del mediastino	In recidiva o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica	3	
Linfoma follicolare	In recidiva o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica	85	IN CORSO DI VALUTAZIONE
	In recidiva o refrattario dopo 3 o più linee di terapia sistemica		IN CORSO DI VALUTAZIONE
Linfoma a cellule mantellari	In recidiva o refrattario dopo 2 o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton	8	
Leucemia linfoblastica acuta a cellule B*	In recidiva o refrattaria	12	
Mieloma multiplo	In recidiva o refrattario dopo almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 , e in progressione dall'ultima terapia	25	IN CORSO DI VALUTAZIONE
TOTALE**		207	

* L'indicazione si riferisce agli adulti di età pari o superiore a 26 anni

**Per il calcolo del Totale, ove presente, si fa riferimento alla stima osservata

Bibliografia

1. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. Vol. 94, American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. S3–9.
2. Berrien-Elliott MM, Jacobs MT, Fehniger TA. Allogeneic natural killer cell therapy [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/8/856/2035130/blood_bld-2022-016200-c-main.pdf
3. Hadiloo K, Taremi S, Heidari M, Esmaeilzadeh A. The CAR macrophage cells, a novel generation of chimeric antigen-based approach against solid tumors. Biomark Res [Internet]. 2023 Nov 28;11(1):103. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-023-00537-x>
4. Liu A. FDA investigates “serious risk” of secondary cancer following CAR-T treatment [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-investigates-serious-risk-secondary-cancer-following-car-t-therapy-treatment>
5. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F, Poggi FR, Olimpieri O, Santelli E, et al. Real world data to identify target population for new car-t therapies [Internet]. 2020. Available from: <http://mc.manuscriptcentral.com/pds>

1. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B

Il Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) rappresenta la forma più comune di LNH, infatti si stima che circa il 30-35% delle diagnosi di NHL siano riconducibili a DLBCL (1-3). Il DLBCL è una forma estremamente aggressiva di linfoma che molto spesso risulta refrattaria o recidivante al trattamento (1). L'età mediana alla diagnosi è di 66 anni e l'incidenza aumenta con l'età. Attualmente lo standard di trattamento in prima linea consiste nella chemioimmunoterapia con R-CHOP (rituximab più ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone).

Attraverso precedenti elaborazioni ad hoc effettuate su una coorte di pazienti con DLBCL nella regione Lazio (4), è stato possibile costruire un algoritmo per l'identificazione dei pazienti eleggibili alla terapia con CAR-T. Nello specifico, lo studio di Belleudi e colleghi del 2020 si era focalizzato sulle prime indicazioni approvate per il DLBCL, quindi in pazienti con malattia refrattaria o recidivante, dopo 2 o più linee di terapia sistemica.

A tal fine sono stati interrogati diversi sistemi informativi sanitari per identificare, selezionare ed estrarre, la coorte e le relative informazioni necessarie per costruire un algoritmo in grado di identificare i pazienti la cui malattia, nel periodo in studio, risultava recidivante dopo 2 o più linee di terapia sistemica.

Nell'insieme, sono stati identificati tutti i soggetti con età ≥ 20 anni residenti nella Regione Lazio che riportassero una diagnosi incidente di NHL fra il 2010 e il 2015; è stato poi utilizzato un periodo di wash out di 8 anni precedenti alla data indice, per verificare che non ci fossero eventi pregressi associati ai codici di diagnosi per NHL. Una volta selezionata la popolazione incidente attraverso il record-linkage con il sistema informativo di Anatomia Patologica è stato possibile identificare i soggetti con un codice di diagnosi corrispondente a DLBCL. Tale coorte è stata quindi seguita dalla data indice per 3 anni al fine di rintracciare tutte le ospedalizzazioni e i trattamenti chemioterapici avvenuti durante questo periodo.

A partire dalla coorte identificata nel precedente studio e tramite lo svolgimento di analisi ad hoc effettuate attraverso flussi amministrativi della Regione Lazio, è stato adattato l'algoritmo alle indicazioni approvate più di recente, quindi identificando la popolazione eleggibile all'uso di CART in seconda linea nei pazienti la cui malattia risulta refrattaria o recidiva entro i 12 mesi dall'ultimo trattamento.

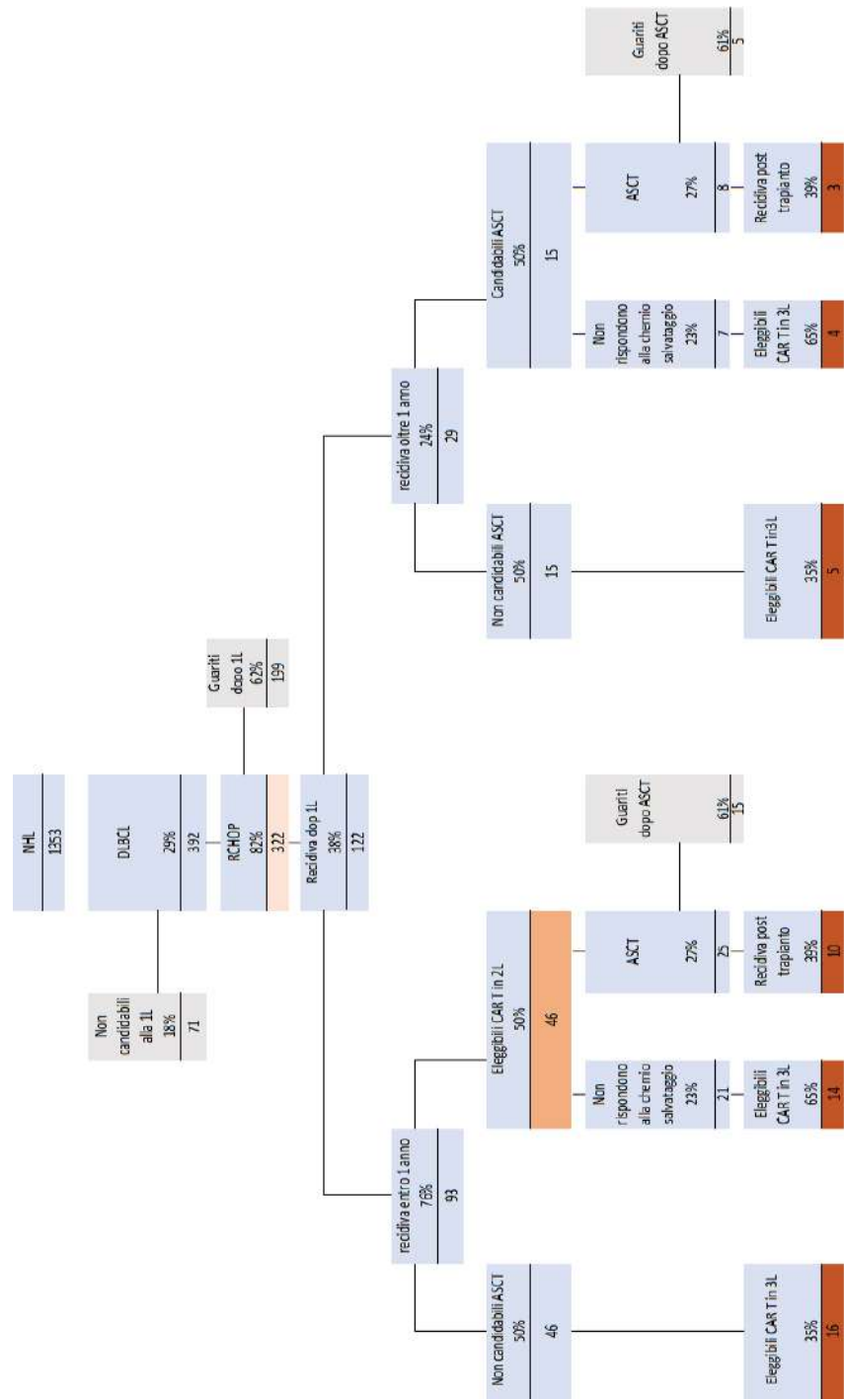
Quindi, a partire dai 1.353 casi annui di NHL (Open Salute media 2010-2019), i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, con prima recidiva entro o oltre l'anno dalla diagnosi, utilizzando le percentuali osservate nella coorte utilizzata nel precedente lavoro: il 76% dei pazienti è andato incontro ad una prima recidiva entro l'anno ($n=93$) e il restante 24% oltre l'anno ($n=29$).

Come mostrato in Figura 2, dei 93 con malattia recidivante/refrattaria entro l'anno, un 50%, cioè 46, sarebbe candidabile a ricevere ASCT, quindi eleggibile per ricevere CAR-T in seconda linea.

Nella Figura 2 vengono riportate anche le stime dell'uso della terapia CAR-T in terza linea e si osserva come lo spostamento della terapia in seconda nella sottopopolazione candidabile al trapianto nel primo anno post diagnosi abbia comportato un aumento di +22 casi annui ($n=46$ verso $n=24$). In totale, seguendo il possibile uso in terza linea nelle sottopopolazioni che non risultano candidabili al trapianto nel primo anno o che recidivano successivamente la finestra di un anno si osservano 28 soggetti eleggibili al

CAR-T in terza linea. Per un totale complessivo di pazienti con DLBCL eleggibili alla terapia pari a 74. Per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia (in allegato), lo stato di salute del paziente e l'esistenza di potenziali trattamenti alternativi.

Figura 2. Algoritmo adattato per l'identificazione dei pazienti potenzialmente eleggibili alle indicazioni ad oggi rimborsate della terapia con CAR-T nel DLBCL



Bibliografia

1. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021 May 1;96(5):617–29.
2. AIOM. Linee Guida Linfomi. 2018 [cited 2023 Dec 14]; Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Linfomi.pdf
3. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Vol. 9, Medical sciences (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2021.
4. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F, Poggi FR, Olimpieri O, Santelli E, et al. Real world data to identify target population for new car-t therapies [Internet]. 2020. Available from: <http://mc.manuscriptcentral.com/pds>

2. Linfoma primitivo a cellule B del mediastino

Il Linfoma primitivo a cellule B del mediastino (PMBCL) rappresenta una forma molto rara di NHL, corrispondendo a circa il 2-3% delle diagnosi di NHL (1). In maniera simile al DLBCL, anche questa forma più rara è considerata aggressiva. A differenza del DLBCL però, l'età media di insorgenza è più bassa, e si aggira intorno ai 35 anni di età (1). A differenza del DLBCL ampiamente studiato e quindi con evidenze supportate dalla letteratura, gli studi sul PMBCL sono numericamente molto inferiori e anche per questo ad oggi non sono ancora stati definiti degli standard di terapia, soprattutto nella malattia recidivante e refrattaria alla prima linea. Ad oggi la prima linea prevede chemioimmunoterapia, accompagnata o meno da radioterapia (2). Grazie alla prima linea, circa 70-90% dei pazienti può definirsi curata, mentre per il restante 10-30% dei pazienti la cui malattia risulta refrattaria o recidivante, la prognosi risulta essere molto più sfavorevole. In questi casi, ad oggi, si procede in maniera simile al DLBCL, quindi terapia di salvataggio seguita da ASCT. Da letteratura è emerso che circa il 65% dei pazienti risponde alla seconda linea di terapia, l'85% di questi viene poi sottoposto a ASCT e il rimanente 15% dei pazienti nella maggior parte dei casi (nel 78%) va incontro a decesso entro 1 anno (3). Sebbene molti degli studi esistenti rimandano all'articolo di Vardhana e colleghi, dall'altra parte il ridotto numero di evidenze su tale tipo di linfoma, fa anche emergere risultati contrastanti, infatti in un paio di pubblicazioni, la percentuale di pazienti che risponde alla seconda linea si attesta fra il 29% e il 26% (4,5), e successivamente alla terapia di salvataggio, solo il 22% dei pazienti è stato effettivamente sottoposto a ASCT (5). Si può notare però che lo studio di Kuravilla e colleghi rimanda ad un periodo iniziale rispetto all'uso di rituximab, che invece è stato rivoluzionario per la terapia del linfoma, quindi si possono ritenere più attendibili le stime fornite da Vardhana e colleghi.

Alla luce di queste percentuali riportate schematicamente nella Tabella 3 è possibile prevedere 3 pazienti con PMBCL potenzialmente eleggibili a CART. La stima si riferisce al numero di pazienti che potrebbero raggiungere la terapia CAR-T. Per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia (in allegato), lo stato di salute del paziente e l'esistenza di potenziali trattamenti alternativi.

Tabella 3. Stima dei soggetti con PMBCL potenzialmente eleggibili alla terapia CAR-T nella regione Lazio

Media delle nuove diagnosi di NHL nel Lazio fra il 2010 e il 2019				
1.353				
fra il 2-3% sono PMBCL ¹				
34				
fra il 10-30% va incontro ad una recidiva o ad una ricaduta dopo 1L ¹				
7				
15% altri outcome dopo 2L ³			85% riceve ASCT dopo 2L ³	
1			6	
78% muore entro l'anno	22% riceve trattamenti sperimentali	22% in remissione	60% remissione	40% recidiva o decesso
<1	<1	<1	4	2

Bibliografia

1. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Vol. 113, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 318–27.

2. Camus V, Drieux F, Jardin F. State of the art in the diagnosis, biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: a review. Ann Lymphoma. 2022 Dec;6:13–13.

3. Vardhana S, Hamlin PA, Yang J, Zelenetz A, Sauter CS, Matasar MJ, et al. Outcomes of Relapsed and Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B Cell Lymphoma Treated with Second-Line Therapy and Intent to Transplant. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018 Oct 1;24(10):2133–8.

4. Halahleh K, Yaseen A, Muradi I, Al-Ibraheem A, Sultan I, Ma’Koseh M. Outcome of Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma Treated with RCHOP. J Blood Med. 2023;14:147–57.

5. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008 Jul;49(7):1329–36

3. Linfoma a Cellule Mantellari

Il linfoma a cellule mantellari (MCL) rappresenta circa il 3-6% di i NHL (1). Considerato una forma rara, al pari del PMBCL, l'MCL a differenza del PMBCL però, si presenta meno frequentemente in maniera aggressiva. Infatti, anche nel MCL è adottabile la strategia di "vigile attesa" nei pazienti asintomatici soprattutto quando anziani. Tuttavia nella maggior parte dei casi, cioè in tutti i casi sintomatici e nei casi di "high tumour burden", il protocollo di trattamento più frequente prevede una prima linea di trattamento che consiste nella chemioimmunoterapia di intensità variabile in base alla fragilità del paziente, seguita nel caso dei pazienti con età ≤ 65 anni da ASCT (2). Fra gli inibitori della Tirosin Chinasi di Bruton che presentano indicazione nel MCL in Italia ad oggi c'è solo l'ibrutinib, questo farmaco è indicato nel MCL refrattario e recidivante almeno ad una prima linea di terapia. Per stimare da letteratura i pazienti potenzialmente eleggibili alla terapia con CAR-T, è stato individuato un articolo pubblicato nel 2019, nel quale sono stati seguiti 404 pazienti incidenti con diagnosi di MCL indentificati fra il 2000 e il 2014, e nel quale è stato riportato che il 96% di questi ha ricevuto una prima linea di terapia, e in circa il 60% dei casi la malattia si è mostrata refrattaria o è andata incontro a recidiva. Di questi hanno ricevuto effettivamente la seconda linea 204 (92%). Infine il 56% ha richiesto una terza linea di terapia (3). Tuttavia questo articolo faceva riferimento ad un periodo in cui l'ibrutinib era utilizzato ancora in modo contenuto, infatti sebbene sia risultato essere il farmaco più utilizzato come seconda linea in circa il 23% della coorte, gli stessi autori sottolineano che sia probabilmente una sottostima considerando la grande rivoluzione introdotta da questi farmaci nella cura del MCL, quindi, per ottenere una stima conservativa, è possibile ipotizzare per che tutta la coorte possa potenzialmente ricevere un inibitore della tirosin chinasi di Bruton a partire dalla seconda linea. Tuttavia, la prognosi dei pazienti con MCL che non rispondono a questo trattamento innovativo, è comunque rimasta infausta con quasi tutti i pazienti che andranno incontro ad una recidiva nel corso dei 2 anni successivi. Secondo un recente studio che ha esaminato il follow-up di 159 con MCL che hanno ricevuto trattamenti con ibrutinib fra il 2011 e il 2017, circa il 50% è andato incontro ad una interruzione con ibrutinib nel corso dei 6 anni per diverse ragioni, fra cui la progressione nel 51% dei casi (4).

Alla luce delle percentuali dedotte dalla letteratura e riportate schematicamente nella Tabella 4 è possibile prevedere 8 pazienti annui con MCL potenzialmente eleggibili a CAR-T. Per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia (in allegato), lo stato di salute del paziente e l'esistenza di potenziali trattamenti alternativi.

Tabella 4. Stima dei soggetti con MCL potenzialmente eleggibili alla terapia CAR-T nella regione Lazio

Media delle nuove diagnosi di NHL nel Lazio fra il 2010 e il 2019	
1.353	
fra il 3-6% sono MCL	3
61	
il 96% riceve una prima linea di terapia	3
59	
60% la malattia si è mostrata refrattaria o è andata incontro a recidiva	
35	
92% ha ricevuto una seconda linea	4
32	
50% va incontro ad interruzione nel follow-up	
16	
51% interruzione per progressione	
8	

Bibliografia

1. Hitz F, Bargetzi M, Cogliatti S, Lohri A, Taverna C, Renner C, et al. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Vol. 143, Swiss Medical Weekly. SMW supporting association; 2013.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28:iv62–71.
3. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J. 2019 Jun 1;9(6).
4. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. Br J Haematol. 2018 Nov 1;183(4):578–87.

4. Linfoma Follicolare

Il Linfoma Follicolare, dopo il DLBCL è la forma più comune di NHL. Infatti, rappresenta il 20-25% di tutti i NHL (1). A differenza del DLBCL, il linfoma follicolare può presentarsi anche in una forma indolente, cioè a sviluppo più lento, quindi meno aggressiva sebbene, con il passare del tempo, anche il FL tenda progressivamente a peggiorare (2). Per questo motivo la scelta del trattamento in questo tipo di linfoma dipende molto dallo stadio della malattia. Da letteratura emerge che in una certa percentuale di pazienti, che può raggiungere anche il 20%, la malattia potrebbe andare incontro a regressione autonoma, senza necessità di interventi terapeutici, nei casi in cui la malattia si presenta quindi nella forma indolente, le linee guida non consigliano il trattamento, ma piuttosto l'approccio di "vigile attesa", che consiste nel monitoraggio del paziente senza la somministrazione di trattamenti sino alla comparsa dei sintomi (2,3). Per i restanti pazienti, quindi circa l'85-90% la chemioimmunoterapia è considerato lo standard terapeutico. Infatti, circa 80-90% dei pazienti risponde alla prima linea. Per questa percentuale di pazienti inoltre, si stima l'assenza di recidive anche dopo 10 anni nel 30-40% dei pazienti (4). Per questo motivo, anche se un paziente con FL non potrà mai dirsi definitivamente guarito, in questi casi le buone condizioni avvicinano la sopravvivenza di questi pazienti a quelli della popolazione generale. Molto diverso è invece il percorso che spetta ai pazienti che vanno incontro ad una ricaduta precoce (nei 2 anni), che sono circa il 20%, nei quali la sopravvivenza a 5 anni si stima solo al 50%, al contrario di quelli con una ricaduta tardiva (dopo i 2 anni), in cui la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90% (5). In uno studio recentemente pubblicato, è stata descritta la storia di trattamento di una coorte di pazienti che hanno ricevuto diagnosi di FL fra il 1998–2009 presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York (6). Dopo la diagnosi i pazienti sono stati seguiti per almeno 10 anni. Da questa coorte sono stati esclusi i pazienti che al momento della diagnosi presentano FL di grado 3B (FLG3B), una forma rara, rappresenta circa il 5-10% delle diagnosi di FL e solitamente segue un trattamento simile al DLBCL. Inoltre, il 15% della coorte osservata non ha mai avuto bisogno di trattamento. Per quanto riguarda la restante parte che è stata sottoposta a trattamento sistemico, la terapia più comune in prima linea è stata il rituximab in combinazione con chemioterapia. Inoltre, negli anni di osservazione è stato stimato che circa il 15% dei pazienti è andato incontro a trasformazione da FL ad una forma più aggressiva, che corrisponde a DLBCL nella maggior parte dei casi, con un follow-up medio pari a circa 8 anni dalla diagnosi con un range di 02-17.5 anni, le trasformazioni sono avvenute anche prima di ricevere la prima linea, ma nella maggior parte dei casi 133 (81%) dopo aver ricevuto la prima linea. Per quanto riguarda la percentuale di pazienti sottoposta a linee di terapia successive, nell'articolo è stato stimato che circa il 50% è stato poi sottoposto ad una seconda linea di trattamento, di cui circa il 65% ha successivamente ricevuto una terza linea di trattamento, di questi in ultimo, 198, quindi circa il 66%, ha ricevuto una quarta linea. Per quanto riguarda 5-10% delle diagnosi 3B, non ci sono purtroppo molte pubblicazioni sugli outcome di questa sottopopolazione, uno studio recente ha messo a confronto gli outcome di trattamento di 3 popolazioni di pazienti successivamente alla prima linea di chemioimmunoterapia, confrontando FLG3B, il FLG3A e il DLBCL, ed ha stimato che circa il 24% dei pazienti FLG3B, va incontro a una prima recidiva dopo la prima linea di

chemioimmunoterapia nel giro di 5 anni (7). Tuttavia, considerando l’aggressività di questa forma di FL possiamo stimare che una piccola porzione di pazienti intorno al 5% non riesca a ricevere neanche la prima linea di trattamento. In un altro studio precedente si è stimato che circa il 50% dei pazienti con FLG3B possono considerarsi curati dopo la prima linea di terapia poiché hanno una sopravvivenza libera da malattia molto lunga(8), possiamo quindi stimare che una percentuale fra il 24 e il 50% va incontro a recidiva dopo la prima linea (circa il 37% di media), e percentuali simili potrebbero essere applicate alla seconda e alla terza linea di terapia, considerando che, rispetto al DLBCL sono pazienti più giovani che con l’avvento della chemioimmunoterapia di prima linea potranno beneficiare sempre di più di sopravvivenze a lungo termine libere da malattia.

Alla luce delle percentuali ottenute, che sono schematicamente riportate nella Tabella 5 è possibile prevedere 85 soggetti con FL potenzialmente eleggibili al trattamento con Tisa-cel (quindi a partire dalla terza linea), e 55 soggetti con FL potenzialmente eleggibili al trattamento con Axi-cel (quindi a partire dalla quarta linea). Per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia (in allegato), lo stato di salute del paziente e l’esistenza di potenziali trattamenti alternativi.

Tabella 5. Stima dei soggetti con FL potenzialmente eleggibili alla terapia CAR-T nella regione Lazio

Media delle nuove diagnosi di NHL nel Lazio fra il 2010 e il 2019	
1.353	
fra il 20-25% sono FL1	
304	
fra il 90-95% non sono di grado 3B 6	fra il 5-10% sono di grado 3B 6
281	23
circa l'85% riceve una prima linea di terapia 6	circa il 95% riceve la prima linea 7
252	22
circa il 50% è stato sottoposto ad una seconda linea di terapia 6	fra il 24% e il 50% dei casi la malattia recidiva dopo la prima linea7,8
125	8
circa il 65% è stato sottoposto ad una terza linea 6	nel 37% dei casi la malattia recidiva (riceve una terza linea)
82	3
circa il 66% è stato sottoposto ad una quarta linea 6	nel 37% dei casi la malattia recidiva (riceve una quarta linea)
54	1

Bibliografia

1. Bonifacio M, Zamò A, Pizzolo G. Quadri clinici e percorsi diagnostici. In: Linfoma Follicolare. 2015.

2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021 Mar 1;32(3):298–308.

3. Anticancer Fund, ESMO. Linfoma follicolare Cos’è il linfoma follicolare? Siamo qui per spiegarcelo. Guide ESMO/ACF per il Paziente basate sulle Linee Guida per la Pratica Clinica ESMO [Internet]. 2014. Available from: www.anticancerfund.orgwww.esmo.org

4. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. Haematologica. 2019;104(11):2241–8.

5. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma [Internet]. 2019. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/14/1540/1552917/blood822148.pdf>
6. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020 Jul 1;10(7).
7. Barracough A, England JT, Villa D, Wight J, Hapgood G, Conn J, et al. Outcomes in grade 3B follicular lymphoma: an international study led by the Australasian Lymphoma Alliance. *Haematologica.* 2023 Sep 1;108(9):2444–53.
8. Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, Hans CP, Bociek RG, Bierman PJ, et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Annals of Oncology.* 2006 Jun;17(6):920–7.

5. Leucemia Linfoblastica Acuta a cellule B

La Leucemia Linfoblastica (o linfatica) Acuta (ALL) rappresenta circa il 9,5% di tutte le leucemie (1). Tale tumore ematologico ha un'insorgenza differenziale in età adulta e in età pediatrica, infatti è considerato un tumore ematologico dell'età pediatrica, rappresentando da solo circa l'80% delle leucemie diagnosticate in età pediatrica (2). Tuttavia, la sua incidenza segue un andamento bimodale caratterizzato da un picco fra i 2 e i 5 anni di età, seguito da un successivo picco dopo i 50 anni. Questo tumore ematologico può essere classificato in due principali sottotipi: leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL) e leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL). La B-ALL è la forma più comune fra le due e rappresenta circa l'88% e il 75% dei casi di ALL rispettivamente in età pediatrica e adulta (3). Sebbene nell'ambito del trattamento della ALL in età pediatrica siano stati fatti grandi passi avanti, i pazienti sopra i 60 anni hanno ancora una prognosi molto sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza di circa il 20% a 5 anni dalla diagnosi. Infatti, anche se circa 80-90% dei pazienti adulti risponde alla chemioterapia di induzione, soltanto 30-40% di quelli raggiunge una remissione a lungo termine (4). Per ottenere una stima delle nuove diagnosi annuali di B-ALL in età adulta nella regione Lazio, occorre partire da una stima complessiva delle diagnosi annuali di leucemia che tenga in considerazione anche l'età pediatrica. Facendo una media delle nuove diagnosi di ALL stimate da "i numeri del cancro" fra il 2018 e il 2022 si ottiene un valore pari a 8620 nuove diagnosi di leucemia in Italia, di queste circa il 10% dovrebbe rappresentare i casi nel Lazio, quindi 862 casi. Di questi 862, circa il 9,5% rappresenta ALL, cioè circa 82 casi totali. Secondo letteratura, in Italia si stimano 360 nuovi casi annui di ALL nei bambini di età inferiore ai 14 anni (5), che corrispondono a circa 36 della regione Lazio. Quindi degli 82 casi totali, probabilmente 46 possono essere fatti corrispondere con maggior sicurezza in età adulta, possiamo quindi stimare che circa il 60% dei casi riguarda individui con età $\geq$ a 14 anni, ed è possibile supporre che circa il 50% possa riguardare con maggiore sicurezza l'età adulta (maggiore di 18 anni). Secondo letteratura, il 75% delle diagnosi in età adulta dovrebbe corrispondere a B-ALL, cioè 37 casi. Per quanto riguarda lo schema di trattamento, questo segue generalmente uno schema comune a tutte le ALL, che consiste in una fase di induzione, una di intensificazione o consolidamento e in ultimo il mantenimento. Terminata la

terapia di consolidamento, i pazienti con una leucemia linfoblastica acuta ad alto rischio di recidiva, oppure quelli che hanno raggiunto una seconda remissione dopo recidiva, ricevono un trapianto allogenico. Nel complesso, sebbene circa il 50-90% dei pazienti ottiene una remissione completa grazie a questo schema di trattamento, di questi circa il 30-60% recidiva e i regimi chemioterapici forniti ai pazienti recidivanti o refrattari portano a una risposta completa solo nel 31-44% dei casi (6,7).

Alla luce delle percentuali dedotte dalla letteratura e riportate schematicamente nella Tabella 6 è possibile prevedere 12 pazienti adulti annui con B-ALL, potenzialmente eleggibili a CAR-T. Per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia (in allegato), lo stato di salute del paziente e l'esistenza di potenziali trattamenti alternativi.

Tabella 6. Stima dei soggetti adulti con B-ALL potenzialmente eleggibili alla terapia CAR-T nella regione Lazio

Media delle nuove diagnosi di Leucemia in Italia fra il 2018 e il 2022
8.620
il 10% nel Lazio
862
9,5% sono ALL ¹
82
il 50% riguarda soggetti adulti ⁵
41
75% corrisponde a B-ALL ³
31
30-60% dei pazienti la malattia diventa refrattaria o recidivante ^{6,7}
12

Bibliografia

1. AIRTUM. Le leucemie. In: I Tumori in Italia - Rapporto 2006. 2006.
2. AIOM. I numeri del cancro in Italia-2022 [Internet]. 2022. Available from: www.medinews.it
3. Leukemia & Lymphoma Society. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).
4. ASUGI. LEUCEMIE ACUTE LINFODI DELL'ADULTO. 2022.
5. Magnani C, Capocaccia R, Giordano L et al. Stima del numero dei casi incidenti di tumore maligno in età pediatrica in Italia, per regione. Riv Ital Pediatr (IJP). 1992;18:203-7.
6. Lanza F, Maffini E, Rondoni M, Massari E, Faini AC, Malavasi F. CD22 expression in b-cell acute lymphoblastic leukemia: Biological significance and implications for inotuzumab therapy in adults. Vol. 12, Cancers. MDPI AG; 2020.
7. Maffini E, Saraceni F, Lanza F. Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Hematol Int. 2019;

Mieloma Multiplo

Il Mieloma Multiplo (MM) rappresenta circa il 10% di tutte le neoplasie ematologiche (1), esso origina dalle plasmacellule monoclonali che proliferano e si espandono al livello del midollo emopoietico provocando un danno all'organismo (2). Generalmente il MM viene diagnosticato in tarda età, infatti circa il 30% dei pazienti ha più di 75 anni alla diagnosi (2). In Italia, secondo quanto stimato nei Rapporti annuali Aiom Airtum "I numeri del cancro in Italia", più di 5000 nuovi casi di Mieloma Multiplo vengono diagnosticati ogni anno, in particolare negli anni si è assistito ad un incremento dei casi, sebbene da diversi anni ormai si stimano un numero di nuovi casi costante. Una stima ottenuta tramite analisi ad hoc effettuate attraverso i flussi amministrativi regionali, da fra il 2013 e il 2017, si stima una media di nuove diagnosi pari a 432 nella Regione Lazio.

Secondo uno studio osservazionale italiano di recente pubblicazione, un gruppo di pazienti con nuova diagnosi fra il 2011 e il 2021, sono stati seguiti per un tempo di follow-up mediano pari a 48.7 mesi (circa 4 anni) (3). Al termine del follow-up, l'11% dei pazienti ha raggiunto una quarta linea. Percentuale simile, pari a 15% proviene da uno studio internazionale precedente e che ha coinvolto anche un centro italiano (4).

Secondo l'indicazione ad oggi autorizzata nel MM, il paziente può essere trattato con la terapia CAR-T se oltre ad aver ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti, risulta essere triple-class exposed (TCE), cioè trattato con 3 tipi di farmaci specifici: un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38.

Per ottenere la stima teorica dei pazienti potenzialmente eleggibili, occorre prima di tutto stimare quanti pazienti ricevono una quarta di terapia, che risultano, a partire dalla media delle percentuali indicate, 56. Di questi, per ottenere una stima conservativa, occorre stimare la porzione che diventa TCE nella terapia corrente e la parte che risultava TCE già dalla linea di terapia precedente, quindi la terza. Per questo passaggio, sono state prese in considerazione le percentuali riportate in un recente articolo (5). In tale lavoro è stata calcolata la percentuale di pazienti che risultava TCE per linea di terapia ricevuta.

Alla luce delle percentuali dedotte dalla letteratura e riportate schematicamente nella Tabella 7 è possibile prevedere 25 pazienti annui con MM, potenzialmente eleggibili a CAR-T. Per perfezionare la stima occorre tenere in considerazione anche altri aspetti, inclusi i criteri clinici di eleggibilità alla terapia (in allegato), lo stato di salute del paziente e l'esistenza di potenziali trattamenti alternativi.

Tabella 7. Stima dei soggetti con MM potenzialmente eleggibili alla terapia CAR-T nella regione Lazio

Media delle nuove diagnosi di MM nel Lazio fra il 2013 e il 2017
432
11-15% riceve una quarta linea di terapia ^{3,4}
56
45% dei quali risultano TCE ⁵
25

Bibliografia

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590.

2. Ematologia in Progress - <https://www.ematologiainprogress.it/mieloma-multiplo/> (data ultimo accesso: 18/05/2024)

3. Morè S, Corvatta L, Manieri MV, Olivieri A, Offidani M. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre. Br J Haematol. 2023;201(3):432-442. doi:10.1111/bjh.18658.

4. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264. doi:10.1111/bjh.14213.

5. Martínez-Lopez J, Bailey A, Lambert A, et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease burden in patients with multiple myeloma in Europe. Future Oncol. 2023;19(31):2103-2121. doi:10.2217/fon-2023-0021

CRITERI DI PRIORITIZZAZIONE

Il comitato di indirizzo, sulla base dei dati clinici e di letteratura, oltre al soddisfacimento dei criteri di inclusione stabiliti da AIFA definisce i seguenti criteri di priorità dei pazienti eleggibili (L-elegg) a terapia con CAR-T all'interno della regione Lazio, criteri che riguardano i pazienti in pre-linfocitoferesi:

- Tipo di malattia: leucemia acuta linfoblastica (LAL), linfoma a cellule mantellari (MCL), linfoma a grandi cellule B (DLBCL), linfoma primitivo del mediastino (PMBCL):
- Data di inserimento nella lista intesa come eleggibilità (L-elegg)
- MassaTumorale (bulky) al momento della eleggibilità (massa tumorale $\geq 7,5$ cm)
- Necessità di terapia bridging
- Paziente con DLBCL in seconda linea (malattia recidiva/refrattaria entro 12 mesi dalla diagnosi).
- Paziente fuori regione rispetta gli stessi criteri di priorità già definiti
- La presa in carico di pazienti L-elegg da parte dei centri Hub è regolata dai criteri già definiti e della prima disponibilità da parte del centro Hub

Questi ultimi criteri serviranno per definire la lista di priorità con cui gestire l'ordine di accesso alle terapie CAR-T.

Una serie di altri fattori predittivi di risposta, tra cui LDH e PS e altri ancora in corso di definizione, saranno presi in considerazione da parte del Comitato di indirizzo per affinare la prioritizzazione dei pazienti aggiornando periodicamente la procedura di accesso.

ALLEGATI**SCHEDE DI ELEGGIBILITÀ**

(unione dei criteri rintracciati in scheda tecnica e in scheda AIFA)

Linfoma diffuso a grandi cellule B (dalla terza linea)

Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica

N	Criterio	Check
1	Paziente con DLBCL refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica	
2	Assenza di diagnosi di Sindrome di Richter	
3	Assenza di diagnosi di Linfoma a grandi cellule B ricco in istiociti/cellule T, Linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule B (leg type), Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV+, Linfoma di Burkitt, Linfoma a grandi cellule B del mediastino ¹	
4.1	Almeno 2 linee di terapia precedentemente ricevute (che comprendano rituximab e antracicline) ^{1,2}	
4.2	Almeno 2 linee di terapia precedentemente ricevute (che comprendano un anticorpo monoclonale anti-CD20 e antracicline) ³	
5	Il paziente ha effettuato precedente ASCT nel caso in cui sia candidabile a riceverlo	
6	Età > 18 e ≤ 75 anni ⁴	
7	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
8	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
9	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
10	Assenza di diagnosi di Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (SNC) ^{2,3}	
11	Assenza di Linfoma con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) ¹	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
12.1	Deve essere stato effettuato da almeno 4 mesi ⁵	
12.2	Deve essere stato effettuato da almeno 12 mesi ⁶	
13	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
Se precedente terapia anti-CD19		
14	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
15	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
16	Assenza di trattamento concomitante con mAb anti-EGFR ³	
17	Assenza di infezioni attive o malattie infiammatorie irrisolte ⁷	

18	Assenza di storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying ne due anni precedenti	
Se paziente donna		
19	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
20	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
21	Assenza di patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
22	Assenza di coinvolgimento attuale o pregresso del sistema nervoso centrale, oppure, in caso di pregresso coinvolgimento, dimostrazione di malattia non più attiva sulla base della coesistenza delle tre condizioni seguenti: - Esame citologico, chimico-fisico e citoflussimetria su liquor negativo su almeno 2 punture lombari consecutive; - Risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo con mezzo di contrasto compatibile con risposta completa o malattia minima residua (esiti di localizzazioni parenchimali di malattia inferiori o uguali ai 10 mm, o comunque stabili e non evolutive in 2 RMN ripetute a distanza di un mese); - Assenza di sintomatologia clinica neurologica (ad eccezione di eventuali deficit residui e non compatibili con malattia attiva) valutata clinicamente con visita neurologica, e, ove necessario, integrata con elettroencefalogramma ed esame del fondo oculare	
23.1	Paziente con adeguata funzione renale (clearance e della creatinina ≥ 60 ml/min) ^{1,2}	
23.2	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min) ³	
24	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 ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)	
25	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea ≤ 1 , saturazione di O ₂ $> 92\%$ in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)	
26	Assenza frazione di eiezione $< 50\%$, versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, storia di infarto del miocardio angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12	
27	Assenza di segni di ipertensione endocranica	
28	Assenza di crisi convulsive negli ultimi 3 mesi	
29	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte (specialmente eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti ⁷	
30	Assenza di storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
31	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
32	Performance E Status (ECOG) 0 o 1	

33.1	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq$ 1.000/mm ³ , conta assoluta di linfociti $\geq$ 100/mm ³ , piastrine $\geq$ 75.000/mm ³ , emoglobina > 8 g/dl) ^{2,3}	
33.2	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq$ 1.000/mm ³ , conta assoluta di linfociti $\geq$ 300/mm ³ , piastrine $\geq$ 75.000/mm ³ , emoglobina > 8 g/dl) ¹	
35	Rapida progressione del linfoma dopo chemioterapia linfodepletiva ¹	

¹ Criterio valido per Kymriah

² Criterio valido per Yescarta

³ Criterio valido per Breyanzi

⁴ Criterio > 75 anni in RCP non esplicito per Kymriah e Breyanzi

⁵ Criterio in RCP non esplicito per Yescarta

⁶ Restrizione criterio in scheda AIFA

⁷ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

Linfoma primitivo a cellule B del mediastino

Pazienti adulti con 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

N	Criterio	Check
1	Paziente con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica	
2	Assenza di diagnosi di Sindrome di Richter	
3	Almeno 2 linee di terapia precedentemente ricevute (che comprendano un anticorpo monoclonale anti-CD20 e antracicline)	
5	Età > 18 e ≤ 75 anni	
6	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
7	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
8	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
9	Assenza di Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (SNC)	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
10	Deve essere assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
11	Deve essere stato effettuato da almeno 12 mesi	
12	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
Se precedente terapia anti-CD19		
13	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
14	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
15	Assenza di trattamento concomitante con mAb anti-EGFR ²	
16	Assenza di infezioni attive non controllate o malattie infiammatorie ¹	
17	Assenza di storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
18	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
19	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
20	Assenza di patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
21	Assenza di coinvolgimento attuale o pregresso del sistema nervoso centrale, oppure, in caso di pregresso coinvolgimento, dimostrazione di malattia non più attiva sulla base della coesistenza delle tre condizioni seguenti: - Esame citologico, chimico-fisico e citoflussimetria su liquor negativo su almeno 2 punture lombari consecutive;	

	- Risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo con mezzo di contrasto compatibile con risposta completa o malattia minima residua (esiti di localizzazioni parenchimali di malattia inferiori o uguali ai 10 mm, o comunque stabili e non evolutive in 2 RMN ripetute a distanza di un mese); - Assenza di sintomatologia clinica neurologica (ad eccezione di eventuali deficit residui e non compatibili con malattia attiva) valutata clinicamente con visita neurologica, e, ove necessario, integrata con elettroencefalogramma ed esame del fondo oculare	
22	Paziente con adeguata funzione renale (clearance e della creatinina ≥ 60 ml/min) ²	
23	Paziente con adeguata funzione renale (clearance e della creatinina ≥ 30 ml/min) ³	
24	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 ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)	
25	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea ≤ 1 , saturazione di O ₂ $> 92\%$ in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)	
26	Assenza frazione di eiezione $< 50\%$, versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, storia di infarto del miocardio angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi	
27	Assenza segni di ipertensione endocranica	
28	Assenza di crisi convulsive negli ultimi 3 mesi	
29	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte (specialmente eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti ¹	
30	Assenza di storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
31	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
32	Performance E Status (ECOG) 0 o 1	
33	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/\text{mm}^3$, conta assoluta di linfociti $\geq 100/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 75.000/\text{mm}^3$, emoglobina > 8 g/dl)	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP² Valido per Yescarta³ Valido per Breyanzi

Linfoma a cellule mantellari

Pazienti adulti con Linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK)

N	Criterio	Check
1	Pazienti adulti con Linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	
2	Diagnosi di MCL istologicamente e/o molecularmente confermata	
3	Il paziente è stato sottoposto a trattamenti precedenti con regimi chemioterapici contenenti antracicline o bendamustina e anticorpi monoclonali anti-CD20	
4	Il paziente è stato sottoposto a trattamenti precedenti con ibrutinib o acalabrutinib o altri inibitori della BTK	
5	Età maggiore di 18 anni	
6	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
7	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
8	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
Se presedente trapianto allogenico di cellule staminali		
8	Assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
9	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
10	L'intervallo dal trapianto deve essere di almeno 12 mesi	
Se precedente terapia anti-CD19		
11	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
12	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
13	Assenza di infezioni o malattie infiammatorie non controllate ¹	
14	Assenza di storia clinica relativa a di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
15	Paziente donna non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile che usa misure contraccettive	
16	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
17	Assenza di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
18	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina > 60 ml/min)	
19	Paziente con adeguata 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)	
20	Paziente con adeguata funzione polmonare (saturazione di O ₂ > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pleurico)	

21	Paziente che non presenta 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, aritmia o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi	
22	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte, incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti (specialmente reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) ¹	
23	Pazienti con assenza di storia clinica per trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
24	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/\text{mm}^3$, conta assoluta di linfociti $\geq 100/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 75.000/\text{mm}^3$, emoglobina > 8 g/dl)	
25	Performance E Status (ECOG) 0 o 1	
26	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
27	Assenza di trattamenti precedenti con cellule T geneticamente modificate	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

Linfoma follicolare (dalla quarta linea)

Linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica

N	Criterio	Check
1	Paziente con linfoma follicolare in recidiva o refrattario dopo tre o più linee di terapia sistemica	
2	Diagnosi di Linfoma Follicolare istologicamente confermata	
3	Almeno tre linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendano anticorpi monoclonali anti-CD20 ed agenti alchilanti)	
4	Età maggiore di 18 anni	
5	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
6	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
7	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
8	Assenza di patologie del sistema nervoso centrale (storia o sospetto coinvolgimento del SNC da parte della malattia; storia o presenza di disordine del SNC, come epilessia, malattia cerebrovascolare, demenza, malattia cerebellare, edema cerebrale, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile, presenza di disturbi autoimmuni con coinvolgimento del SNC)	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
9	Deve essere stato effettuato da almeno 4 mesi	
10	Assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
11	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
12	Deve essere stato effettuato da almeno 12 mesi ²	
Se precedente terapia anti-CD19		
13	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
14	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
15	Assenza di infezioni attive non controllate ¹	
16	Assenza di storia clinica relativa a di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
17	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
18	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
19	Assenza di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
20	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina > 60 ml/min)	
21	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT ≤ 2.5 volte il limite superiore normale per età e bilirubina ≤ 1.5 mg/dl o ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)	

22	Paziente con adeguata funzione polmonare (saturazione di O ₂ > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pleurico)	
23	Paziente che non presenta frazione di eiezione < 50%, versamento pericardico, aritmia clinicamente significativa, storia di infarto del miocardio, angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi	
24	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte, incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti (specialmente reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) ¹	
25	Paziente con assente storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
26	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili ≥ 1.000/mm ³ , conta assoluta di linfociti ≥ 100/mm ³ , piastrine ≥ 75.000/mm ³)	
27	Performance E Status (ECOG) 0 o 1	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

² Restrizione criterio in scheda AIFA

Linfoma follicolare (dalla terza linea)

Linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica

N	Criterio	Check
1	Paziente con linfoma follicolare in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	
2	Diagnosi di Linfoma Follicolare istologicamente confermata	
3	Almeno due linee di terapia sistemica già somministrate che comprendano anticorpi monoclonali anti-CD20 ed agenti alchilanti	
4	Età maggiore di 18 anni	
5	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
6	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
7	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
8	Assenza di patologie del sistema nervoso centrale (in particolare linfoma con coinvolgimento attivo del SNC) oppure disordini neurologici autoimmuni o infiammatori in fase attiva (come ad es. Sindrome di Guillain-Barré, Sclerosi Laterale Amiotrofica)	
Se presedente trapianto allogenico di cellule staminali		
9	Deve essere stato effettuato da almeno 4 mesi	
10	Assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
11	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
12	L'intervallo dal trapianto deve essere di almeno 12 mesi ²	
Se precedente terapia anti-CD19		
13	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
14	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
15	Assenza di infezioni attive non controllate ¹	
16	Assenza di storia clinica relativa a di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
17	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
18	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
19	Assenza di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
20	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina > 60 ml/min)	
21	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT ≤ 5 volte il limite superiore normale per età e bilirubina ≤ 1,5 volte il limite superiore normale per età; nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert bilirubina totale ≤ 3 volte il limite superiore normale per età con bilirubina diretta ≤ 1,5 volte)	

22	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea di grado ≤ 1 , saturazione di O ₂ > 90% in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)	
23	Paziente con frazione di eiezione < 45%, con anomalie clinicamente significative all'ECG, con storia di infarto del miocardio, by-pass aorto-coronarico, angina o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 6 mesi	
24	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/\text{mm}^3$, conta assoluta di linfociti $\geq 300/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 50.000/\text{mm}^3$, emoglobina > 8 g/dl)	
25	Performance Status (ECOG) 0 o 1	
26	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte, incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti (specialmente reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) ¹	
27	Assenza di rapida progressione del linfoma dopo chemioterapia linfodepletiva	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

² Restrizione criterio in scheda AIFA

Linfoma diffuso a grandi cellule B (in seconda linea)

Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea

N	Criterio	Check
1	Paziente con DLBCL refrattario o recidivante (incluso High-grade B cell linfoma) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dalla chemioimmunoterapia di prima linea	
2	Assenza di diagnosi di Sindrome di Richter, Linfoma a grandi cellule B primitivo del SNC, Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino	
3	Presenza di una sola precedente linea di terapia (che comprende un anticorpo monoclonale anti-CD20 e antracicline)	
4	Età > 18 e ≤ 75 anni	
5	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
6	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
7	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
8	Assenza di Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (SNC)	
Se precedente terapia anti-CD19		
9	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
10	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
11	Assenza di infezioni attive o malattie infiammatorie irrisolte ¹	
12	Assenza di storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
13	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
14	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
15	Assenza di patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
16	Assenza di coinvolgimento attuale o pregresso del sistema nervoso centrale, oppure, in caso di pregresso coinvolgimento, dimostrazione di malattia non più attiva sulla base della coesistenza delle tre condizioni seguenti: - Esame citologico, chimico-fisico e citoflussimetria su liquor negativo su almeno 2 punture lombari consecutive; - Risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo con mezzo di contrasto compatibile con risposta completa o malattia minima residua (esiti di localizzazioni	

	parenchimali di malattia inferiori o uguali ai 10 mm, o comunque stabili e non evolutive in 2 RMN ripetute a distanza di un mese); - Assenza di sintomatologia clinica neurologica (ad eccezione di eventuali deficit residui e non compatibili con malattia attiva) valutata clinicamente con visita neurologica, e, ove necessario, integrata con elettroencefalogramma ed esame del fondo oculare	
17	Paziente con adeguata funzione renale (clearance e della creatinina ≥ 60 ml/min)	
18	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 ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)	
19	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea ≤ 1 , saturazione di O ₂ $> 92\%$ in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)	
20	Assenza frazione di eiezione $< 50\%$, versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, storia di infarto del miocardio angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi	
21	Assenza segni di ipertensione endocranica	
22	Assenza di crisi convulsive negli ultimi 3 mesi	
23	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte (specialmente eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti ¹	
24	Assenza di storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
25	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
26	Performance Status (ECOG) 0 o 1	
27	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/\text{mm}^3$, conta assoluta di linfociti $\geq 100/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 75.000/\text{mm}^3$, emoglobina > 8 g/dl)	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

Leucemia linfoblastica acuta (adulti)

Pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria

N	Criterio	Check
1	Paziente con leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B recidivante o refrattaria	
2	Assenza di diagnosi di Leucemia di Burkitt	
3	Età $\geq$ 26 anni	
4	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
5	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
6	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
7	Assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
8	Deve essere stato effettuato da almeno 100 giorni	
9	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 4 settimane	
Se precedente terapia anti-CD19		
10	Assenza di malattia CD19-negativa (verificata con citofluorimetria midollo o sangue periferico) dopo precedente trattamento con anti-CD19 recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
11	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
12	Assenza di infezioni o malattie infiammatorie non controllate ¹	
13	Assenza di storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
14	Paziente donna non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile che usa misure contraccettive	
15	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
16	Assenza di patologie attive o precedenti del sistema nervoso centrale (SNC) o di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
17	Assenza di leucemia con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) definito come CNS-2 con presenza di sintomi neurologici o CNS-3	
18	Assenza di altre patologie del SNC come demenza, patologie cerebrovascolari, malattie cerebellari, epilessia, edema cerebrale o sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile o presenza di disturbi autoimmuni con coinvolgimento del SNC	
19	Paziente con adeguata funzione renale (clearance e della creatinina $\geq$ 60 ml/min)	

20	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)	
21	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea $\leq$ 1, saturazione di O ₂ $>$ 92% in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)	
22	Assenza frazione di eiezione $<$ 50%, versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, storia di infarto del miocardio angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi	
23	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte (specialmente eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti ¹	
24	Assenza di storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
25	Performance Status (ECOG) 0 o 1	
26	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq$ 500/mm ³ e piastrine $\geq$ 50.000/mm ³ [a meno che la citopenia non sia determinata dalla patologia e potenzialmente reversibile a seguito del trattamento]; conta assoluta di linfociti $\geq$ 100/mm ³)	
27	Percentuale di Blasti midollari $>$ 5	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

Linfoma follicolare di grado 3B

Linfoma follicolare di grado 3B (FL3B) recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica

N	Criterio	Check
1	Paziente con FL3B in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	
2	Assenza di diagnosi di Sindrome di Richter	
3	Almeno 2 linee di terapia precedentemente ricevute (che comprendano un anticorpo monoclonale anti-CD20 e antracicline)	
4	Il paziente ha effettuato precedente ASCT nel caso in cui sia candidabile a riceverlo	
5	Età > 18 e ≤ 75 anni	
6	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
7	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
8	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) verificato con test di screening sierologico	
9	Assenza di Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (SNC)	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
10	Deve essere assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
11	Deve essere stato effettuato da almeno 12 mesi	
12	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
Se precedente terapia anti-CD19		
13	Assenza di malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19	
14	La precedente terapia anti-CD19 non è CAR-T (esclusa CAR-T Out of Specification)	
15	Assenza di trattamento concomitante con mAb anti-EGFR	
16	Assenza di infezioni attive non controllate o malattie infiammatorie ¹	
17	Assenza di storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti	
Se paziente donna		
18	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
19	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
20	Assenza di patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
21	Assenza di coinvolgimento attuale o pregresso del sistema nervoso centrale, oppure, in caso di pregresso coinvolgimento, dimostrazione di malattia non più attiva sulla base della coesistenza delle tre condizioni seguenti: - Esame citologico, chimico-fisico e citoflussimetria su liquor negativo su almeno 2 punture lombari consecutive;	

	- Risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo con mezzo di contrasto compatibile con risposta completa o malattia minima residua (esiti di localizzazioni parenchimali di malattia inferiori o uguali ai 10 mm, o comunque stabili e non evolutive in 2 RMN ripetute a distanza di un mese); - Assenza di sintomatologia clinica neurologica (ad eccezione di eventuali deficit residui e non compatibili con malattia attiva) valutata clinicamente con visita neurologica, e, ove necessario, integrata con elettroencefalogramma ed esame del fondo oculare	
22	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min)	
23	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 ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)	
24	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea ≤ 1 , saturazione di O ₂ $> 92\%$ in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)	
25	Assenza frazione di eiezione $< 50\%$, versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, storia di infarto del miocardio angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi	
26	Assenza segni di ipertensione endocranica	
27	Assenza di crisi convulsive negli ultimi 3 mesi	
28	Assenza di reazioni avverse gravi non risolte (specialmente eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti ¹	
29	Assenza di storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi	
30	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
31	Performance E Status (ECOG) 0 o 1	
32	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/\text{mm}^3$, conta assoluta di linfociti $\geq 100/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 75.000/\text{mm}^3$, emoglobina > 8 g/dl)	

¹ Criterio per ritardare trattamento secondo RCP

Mieloma Multiplo

Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia

N	Criterio	Check
1	Paziente con mieloma multiplo recidivante e refrattario che ha ricevuto almeno due precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che ha dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	
2	Età maggiore di 18 anni	
3	Paziente non ipersensibile a chemioterapia linfodepletiva (Ciclofosfamide e Fludarabina o a loro eccipienti)	
4	Paziente non ipersensibile a CAR-T o ad uno qualsiasi degli eccipienti	
5	Assenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV)	
6	Assenza di patologie del sistema nervoso centrale (mieloma con coinvolgimento del SNC o altre patologie pre-esistenti a carico del SNC clinicamente rilevanti, come epilessia, crisi convulsive, paresi, afasia, traumi cerebrali gravi, demenza, Parkinson, patologie cerebrovascolari, patologie cerebellari, psicosi)	
Se precedente trapianto allogenico di cellule staminali		
7	Deve essere stato effettuato da almeno 4 mesi	
8	Deve essere assente GVHD acuta o cronica attiva ¹	
9	Terapia immunosoppressiva interrotta da almeno 6 settimane	
10	Assenza di precedente trattamento con terapia anti-BCMA (incluso CAR-T anti BCMA)	
11	Assenza di infezioni attive o malattie infiammatorie (incluse infezione polmonare, miocardite o epatite) ¹	
12	Assenza di trattamento con terapia sistemica immunosoppressiva cronica	
Se paziente donna		
13	Non in allattamento o in gravidanza oppure in età fertile con uso di misure contraccettive	
14	Il paziente non è stato sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi nelle ultime 6 settimane	
15	Assenza di funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca non adeguata	
16	Paziente con adeguata funzione renale (clearance della creatinina > 45 ml/min)	
17	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT ≤ 2,5 volte il limite superiore normale per età, bilirubina ≤ 1,5 mg/dl, a meno che l'aumento bilirubina totale >1,5 mg/dl sia dovuto a sindrome di Gilbert con bilirubina diretta ≤ 1,5 x mg/dl)	
18	Paziente con adeguata funzione polmonare (saturazione di O ₂ > 92% in aria ambiente)	

19	Assenza di frazione di eiezione < 45%, storia di scompenso cardiaco di classe III o IV, cardiomiopatia grave non ischemica, infarto, angina instabile, aritmia ventricolare nell'arco dei 6 mesi precedenti	
20	Paziente in cui sono stati valutati i seguenti aspetti prima di ricevere Abecma: 1) l'impatto di anomalie citogenetiche ad alto rischio, 2) stadio III secondo il Revised International Staging System (R-ISS), 3) presenza di plasmocitoma extramidollare 4) carico tumorale elevato, 5) malattia a rapida progressione.	
21	Assenza di anamnesi positiva per leucemia plasmacellulare, Macroglobulinemia di Waldenström, Sindrome POEMS, amiloidosi clinicamente rilevante, plasmocitoma solitario	
22	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	
23	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/mm^3$ in assenza di supporto del fattore di crescita, piastrine $\geq 50.000/mm^3$ in assenza di supporto trasfusionale)	
24	Performance Status (ECOG) 0 o 1	
25	Assenza di eventi avversi gravi non risolti, incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti (specialmente eventi polmonari, eventi cardiaci o ipotensione) ¹	
26	Assenza di trattamenti con prodotti di terapia genica	
27	Paziente non sottoposto a trattamento profilattico di corticosteroidi per via sistemica	
28	Paziente non sottoposto a dosi terapeutiche di corticosteroidi nelle 72 ore prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva	

¹ Criterio per ritardare trattamento fino a 7 giorni secondo RCP