

# IL PERCORSO DEL PAZIENTE

Eleggibilità, trattamento e follow-up



## CAPITOLO 3

# IL RICOVERO: LINFODEPLEZIONE E INFUSIONE DI CAR-T

A cura di Annalisa Chiappella, Milano

3.1	Introduzione.....	2
3.2	I regimi di chemioterapia linfodepletiva .....	2
3.3	La corretta gestione della terapia linfodepletiva e dell'infusione delle cellule CAR-T.....	2

### 3.1 Introduzione

Il ricovero per la chemioterapia linfodepletiva (ovvero per rimuovere i linfociti T nativi, che potrebbero contrastare quelli ingegnerizzati) e l'infusione delle cellule CAR-T avviene di solito dopo il rientro delle cellule al centro di trattamento.

- È importante verificare la disponibilità delle CAR-T prima di iniziare la chemioterapia linfodepletiva.
- La rivalutazione della malattia è consigliata prima dell'inizio della chemioterapia, al fine di avere un quadro della malattia pre-infusione.
- È importante escludere una infezione in atto prima di procedere alla terapia.

### 3.2 I regimi di chemioterapia linfodepletiva

I regimi di chemioterapia linfodepletiva utilizzati nei tre studi registrativi sono:

- ZUMA-1: fludarabina 30 mg/mq + ciclofosfamide 500 mg/mq per 3 gg
- JULIET: fludarabina 25 mg/mq + ciclofosfamide 250 mg/mq per 3 gg oppure bendamustina 90 mg/mq per 2 gg
- TRANSCEND: fludarabina 30 mg/mq + ciclofosfamide 300 mg/mq per 3 gg

La chemioterapia linfodepletiva è essenziale per il successo del trattamento con CAR-T, in quanto crea un ambiente per un funzionamento ottimale e per aumentare il picco di espansione delle CAR-T.

Le CAR-T vengono infuse dopo 2 giorni di pausa dalla chemioterapia linfodepletiva. In caso di presenza di segni o sintomi di infezione in atto, o comorbidità o tossicità rilevanti, l'infusione delle CAR-T deve essere posticipata.

### 3.3 La corretta gestione della terapia linfodepletiva e dell'infusione delle cellule CAR-T

Le linee guida EBMT (*European Society for Blood And Marrow Transplantation*) riportano principi fondamentali per la corretta gestione della terapia linfodepletiva e per l'infusione delle CAR-T.

	Raccomandazioni EBMT	Commento
<b>Prodotto CAR-T</b>	La terapia linfodepletiva deve essere somministrata solo dopo aver ricevuto il prodotto CAR-T in loco	Situazioni eccezionali possono richiedere la somministrazione della terapia linfodepletiva dopo la conferma della produzione riuscita ma prima dell'arrivo delle CAR-T in loco
<b>Condizioni cliniche</b>	La terapia linfodepletiva deve essere somministrata solo dopo aver ricevuto il prodotto CAR-T in loco	Il paziente deve essere in grado di tollerare il trattamento
<b>WBC</b>	Somministrare la terapia linfodepletiva a tutti i pazienti indipendentemente da WBC o ALC	Alcune indagini hanno suggerito che i pazienti con ALC basso (<0,1x10 <sup>8</sup> /L) potrebbero non richiedere la linfodeplezione in quanto già "linfodepleti"

ALC, Conta assoluta dei linfociti; **CAR**, chimeric antigen receptor, **WBC**, Conta dei globuli bianchi

Figura 1 - Checklist prima di iniziare la terapia linfodepletiva

Test	Raccomandazioni EBMT	Commento
<b>Esami di laboratorio</b>		
<b>Livelli di Proteina C-reattiva e/o fibrinogeno</b>	Test necessario per escludere un'infezione in corso	La linfodeplezione è controindicata nei pazienti con un'infezione attiva; Eventuali infezioni devono essere escluse o sotto controllo prima di iniziare la linfodeplezione
<b>Bilirubina</b>	<34 µmol/L - limite superiore accettabile (>43 µmol/L) con la sindrome di Gilbert	Non sono disponibili dati di sperimentazione relativi a pazienti al di fuori di questi parametri
<b>AST/ALT</b>	<5xULN	Tentare di identificare le cause, ad es. infezioni attive
<b>CC</b>	>30 ml/min	Modificare le dosi del farmaco secondo CC
<b>Altri esami</b>		
<b>Funzione cardiaca</b>	Ripetere le indagini cardiache se clinicamente indicato	LVEF >40%; valutare il versamento pericardico mediante ecocardiografia; ECG

CC, clearance della creatinina; **EBMT**, European Society for Blood and Marrow Transplantation; **ECG**, elettrocardiogramma; **LVEF**, frazione di eiezione ventricolare sinistra; **ULN**, limite superiore del valore normale

Figura 2 - Checklist degli esami di laboratorio prima di iniziare la terapia linfodepletiva

	Raccomandazioni EBMT	Commento
Infezioni attive	Controindicazione	L'infusione delle CAR-T dovrebbe essere rimandata fino a completa risoluzione dell'infezione o almeno sotto controllo
Aritmia cardiaca non controllata con terapia medica	È richiesto il parere del cardiologo	È richiesta una specifica valutazione personalizzata del rapporto rischio-beneficio
Ipotensione che richiede supporto vasopressore	Controindicazione	Infusione dovrebbe essere rimandata fino al completo trattamento dell'ipotensione
Nuova insorgenza o peggioramento di un'altra disfunzione d'organo non ematologica di grado uguale o superiore a 3	Necessarie ulteriori indagini per identificare le cause	È richiesta una specifica valutazione personalizzata del rapporto rischio-beneficio
Pre-medicazione	Si raccomanda che i pazienti vengano pre-medicati con paracetamolo e difenidramina o un altro antistaminico H1 circa 30-60 minuti prima dell'infusione di tisagenlecleucel. Paracetamolo somministrato per via orale e difenidramina o Clorfeniramina per via endovenosa o orale (o equivalente) circa 1 ora prima dell'infusione di axicabtagene ciloleucel.	
Farmaci concomitanti	I corticosteroidi NON devono essere usati prima o durante l'infusione, tranne in caso di emergenza potenzialmente letale	

Figura 3 - Checklist e pre-meditazioni prima dell'infusione delle cellule CAR-T