

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	Kymriah (tisagenlecleucel)_FL r/r	
O	Campo obbligatorio		
Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età	≥18	
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
<p>La sicurezza e l'efficacia di Kymriah in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Kymriah non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.</p> <p>I pazienti con storia di patologia del sistema nervoso centrale in fase attiva o inadeguata funzionalità renale, epatica, polmonare o cardiaca sono stati esclusi dagli studi.</p> <p>I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule.</p>			Testo fisso
E	Diagnosi di Linfoma Follicolare (FL) istologicamente confermata?	Si	
		No	Blocca
O	Grado	1	
		2	
		3a	
		3b	
E	Stato di malattia	FL refrattario	
		FL in recidiva	
		Altro	Blocca
O	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa	
O	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I	
		I E	
		II	
		II E	
		II bulky	
		III	
		IV	
O	FLIPI Score	Basso	
		Intermedio	
		Alto	
E	Performance Status (ECOG)	0	
		1	
		2	Blocca
		3	Blocca
		4	Blocca
E	Numero di linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendano anticorpi monoclonali anti-CD20 ed agenti alchilanti)	1	Blocca
		2	
		3	
		≥4	
O	Paziente con anamnesi di progressione/recidiva nell'arco di 24 mesi dopo la prima linea di trattamento (POD24)?	Si	
		No	
O	Paziente precedentemente sottoposto a trapianto di cellule staminali autologhe?	Si	
		No	
O	Precedente trapianto di cellule staminali allogeniche?	Si	
		No	
In caso di risposta "Si" alla domanda precedente, compaiono i seguenti quesiti			
E	Il paziente presenta GVHD acuta o cronica attiva?	Si	Blocca
		No	
E	Il paziente ha interrotto la terapia immunosoppressiva da almeno 6 settimane?	Si	
		No	Blocca
E	Intervallo dal trapianto di almeno 12 mesi?	Si	
		No	Blocca
O	Precedente terapia anti-CD19	Si	
		No	
E	Espressione di CD19 dopo precedente trattamento con anti-CD19	Si	Si apre solo se risposto "Si" alla domanda precedente
		No	Blocca

Le domande successive si aprono solo se risposto "Sì" alla domanda "Precedente terapia anti-CD19"?			
E	Specificare la precedente terapia anti-CD19	CAR T Out of Specification	
		CAR T	Blocca
		Altro	
O	Se risposto "Altro" alla domanda precedente, specificare	...	Si apre solo se risposto "Altro" alla domanda "Specificare la precedente terapia anti-CD19"
E	Paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivo?	Si	Blocca
		No	
		Non valutato	Blocca
E	Coinvolgimento attivo del SNC da parte della malattia oppure disordini neurologici autoimmuni o infiammatori in fase attiva (come ad es. Sindrome di Guillain-Barré, Sclerosi Laterale Amiotrofica)?	Si	Blocca
		No	
E	Paziente con storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o <i>disease modifying</i> nei due anni precedenti?	Si	Blocca
		No	
E	Paziente con adeguata funzione renale ( <i>clearance</i> della creatinina $\geq 60$ ml/min)?	Si	
		No	Blocca
E	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT $\leq 5$ volte il limite superiore normale per età e bilirubina $\leq 1,5$ volte il limite superiore normale per età; nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert bilirubina totale $\leq 3$ volte il limite superiore normale per età con bilirubina diretta $\leq 1,5$ volte)?	Si	
		No	Blocca
E	Paziente con frazione di eiezione $< 45\%$ , con anomalie clinicamente significative all'ECG, con storia di infarto del miocardio, by-pass aorto-coronario, angina o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 6 mesi?	Si	Blocca
		No	
E	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea di grado $\leq 1$ , saturazione di $O_2 > 90\%$ in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)?	Si	
		No	Blocca
E	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili $\geq 1.000/mm^3$ , conta assoluta di linfociti $\geq 300/mm^3$ , piastrine $\geq 50.000/mm^3$ , emoglobina $> 8$ g/dl)?	Si	
		No	Blocca
E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 (Posologia e modo di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	Si	
		No	Blocca

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)		
<p>La disponibilità di Kymriah deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione.            Si raccomanda di infondere Kymriah da 2 a 6 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva.            La chemioterapia linfodepletiva può essere omessa se un paziente presenta citopenia significativa, ad esempio conta dei globuli bianchi <math>\leq 1.000</math> cellule/<math>\mu</math>L entro una settimana prima dell'infusione.            Se si verifica un ritardo superiore a 4 settimane tra il completamento della chemioterapia linfodepletiva e l'infusione e la conta dei globuli bianchi è <math>&gt; 1.000</math> cellule/<math>\mu</math>L, il paziente deve essere nuovamente trattato con chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere Kymriah.</p>		Testo fisso
<p>Prima dell'infusione per ogni paziente devono essere disponibili tocilizumab, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS), e apparecchiature di emergenza. Il centro clinico deve avere accesso a dosi aggiuntive di tocilizumab entro 8 ore. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non sia disponibile a causa di una carenza elencata nel catalogo delle carenze dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure alternative adeguate per il trattamento della CRS al posto di tocilizumab.            I corticosteroidi non devono essere mai utilizzati tranne che in caso di un'emergenza potenzialmente letale.</p>		Testo fisso
<p>Nella prima settimana successiva all'infusione, i pazienti devono essere monitorati 2 o 3 volte, o più frequentemente a discrezione del medico, per segni e sintomi di potenziale sindrome da rilascio di citochine, eventi neurologici e altre tossicità.</p> <p>Dopo la prima settimana successiva all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico. I medici devono considerare l'ospedalizzazione ai primi segni/sintomi di sindrome da rilascio di citochine e/o eventi neurologici.</p> <p>I pazienti devono essere istruiti a rimanere nelle vicinanze (entro 2 ore di viaggio) di un centro clinico qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione</p>		
<input type="radio"/>	Data richiesta farmaco	.././....
<input type="radio"/>	Data leucaferesi	.././....
<input type="radio"/>	Data prevista per l'infusione	.././....
<input type="radio"/>	Posologia	0,6-6 x $10^8$ cellule T vitali CAR-positive
<input type="radio"/>	Dose totale richiesta	0,6-6 x $10^8$ cellule T vitali CAR-positive
4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)		
<p>NB: Considerata la natura del prodotto e la particolare gestione che richiede da parte della struttura ospedaliera, la scheda deve comunque essere compilata dal farmacista per fini amministrativi.</p>		Testo fisso
<input type="radio"/>	Data Dispensazione Farmaco	.././....
	Lista AIC	
<input type="radio"/>		In automatico

5- Scheda Rivalutazione (RIV)		
<b>RIV obbligatoria al tempo 0 (infusione), a 6 (+180 giorni), 12 (+365 giorni) e 18 mesi (+545) dall'infusione. In caso di decesso, compilare la scheda di fine trattamento.</b>		Testo fisso
<b>O</b>	Data di valutazione	.././....
<b>O</b>	Il paziente ha ricevuto l'infusione (ad esclusione di prodotti out of specification)?  (Comparsa di fumetto con il testo: "In caso di infusione di prodotto CAR T Out of Specification, è necessario rispondere "NO" al quesito "Il paziente ha ricevuto l'infusione?", in quanto il prodotto medicinale Out Of Specification non deve essere sottoposto a monitoraggio mediante Registro.)	Si
		No
<b>O</b>	Data dell'infusione	.././....
<b>O</b>	Dose totale infusa (numero di cellule T CAR-positive vitali)	...
<b>O</b>	Causa di mancata infusione	Condizioni cliniche del paziente
		Decesso del paziente
		Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)
		Altro (specificare)
<b>O</b>	Il paziente ha presentato una o più delle seguenti condizioni che hanno ritardato o non consentito la somministrazione?	Reazioni avverse gravi non risolte (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) da precedenti chemioterapie.
		Infezione attiva non controllata
		Significativo peggioramento clinico del <i>burden</i> di malattia dopo chemioterapia linfodepletiva
		Nessuna
		Altro (specificare)
<b>O</b>	Regime di chemioterapia linfodepletiva	Fludarabina+ciclofosfamide
		Bendamustina
		Non somministrato per conta $\leq 1.000$ cellule/ $\mu$ L entro 1 settimana prima dell'infusione di Kymriah
<b>O</b>	È stato necessario somministrare terapia "bridge" prima dell'infusione di Kymriah?	Si (specificare)
		No
<b>O</b>	Stato della malattia (vedi Cheson et al, JCO 2014)	Remissione completa (CR)
		Remissione parziale (PR)
		Malattia stabile
		Progressione
		Recidiva dopo CR
		Non valutato
<b>O</b>	Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia	Paziente perso al follow-up
		Altro (specificare)
<b>O</b>	Paziente sottoposto ad altri trattamenti anti-linfoma post-infusione per progressione di malattia/perdita di risposta?	Si (specificare)
<b>O</b>	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	No
		Si
		Link RNFV
		No

O	Si è verificata una o più delle seguenti complicanze post-infusione dall'ultima rivalutazione?	Sindrome da rilascio di citochine (CRS)	Solo se paziente infuso
		Eventi neurologici	
		Infezioni	
		Citopenia prolungata	
		Neutropenia febbrile	
		Ipo/agammaglobulinemia	
		Sindrome da lisi tumorale ( Tumour lysis syndrome , TLS)	
O	E' stato necessario somministrare tocilizumab o utilizzare misure alternative adeguate per il trattamento della CRS?	Si	Si apre se risposto "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente
		No	
O	Il paziente è vivo alla data di valutazione?	Si	
		No	
O	Indicare la causa del decesso	Causa correlata alla malattia	Compare se risposto "no" alla domanda precedente
		Tossicità al medicinale	
		Altro	
O	Indicare la data del decesso	.././....	

6- Scheda Fine Trattamento (FT)			
<p>I pazienti trattati con Kymriah devono essere monitorati per tutta la vita per l'insorgenza di tumori maligni secondari. Essendo prevista un'unica somministrazione, il fine trattamento è da intendersi come la fine del follow-up del paziente. La data di fine trattamento corrisponde alla data di ultima valutazione. E' possibile compilare sempre la scheda di fine trattamento in caso di mancata infusione. In caso di paziente infuso, la scheda può essere compilata prima dei 12 mesi solo in caso di decesso o perdita al follow-up.</p>		Testo fisso	
O	Data di valutazione	.././....	
O	Causa di Fine trattamento	Paziente perso al follow-up	
		Fine regolare del follow-up	Selezionabile solo se compilata la RIV 4 (+18 mesi)
		Decisione clinica	
		Paziente non più eleggibile al trattamento	
		Mancata infusione per altre cause	
		Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)	
		Chiusura Monitoraggio	
		Decesso	
O	Se Decesso, indicare il motivo:	Causa correlata alla malattia	
		Tossicità al medicinale	
		Altro	
O	Se Decesso, indicare la data:	.././....	
O	Il prodotto era un CAR T Out of Specification?	Si	Questo quesito compare solo se risposto "Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)" alla domanda "Causa di Fine trattamento"
		No	
O	In caso di prodotto CAR T Out of Specification, questo è stato comunque somministrato (in accordo a quanto previsto nelle EU Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (par. 11.5)?	Si	Questo quesito compare solo se risposto "Si" alla domanda precedente "Il prodotto era un CAR T Out of Specification?"
		No	
O	Il paziente ha ricevuto l'infusione (ad esclusione di prodotti out of specification)?  (Comparsa di fumetto con il testo: "In caso di infusione di prodotto CAR T Out of Specification, è necessario rispondere "NO" al quesito "Il paziente ha ricevuto l'infusione?", in quanto il prodotto medicinale Out Of Specification non deve essere sottoposto a monitoraggio mediante Registro.)	Si	Campi visibili solo se RIV1 non presente.
		No	
O	Data dell'infusione	.././....	
O	Dose totale infusa (numero di cellule T CAR-positve vitali)	...	
O	Causa di mancata infusione	Condizioni cliniche del paziente	
		Decesso del paziente	
		Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)	
		Altro (specificare)	
O	Il paziente ha presentato una o più delle seguenti condizioni che hanno ritardato o non consentito la somministrazione?	Reazioni avverse gravi non risolte (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) da precedenti chemioterapie.	
		Infezione attiva non controllata	
		Significativo peggioramento clinico del <i>burden</i> di malattia dopo chemioterapia linfodepletiva	
		Nessuna	
		Altro (specificare)	
O	Regime di chemioterapia linfodepletiva	Fludarabina+ciclofosfamide	Campi visibili solo se RIV1 non presente e se paziente infuso.
		Bendamustina	
		Non somministrato per conta ≤1.000 cellule/μL entro 1 settimana prima dell'infusione di Kymriah	
O	È stato necessario somministrare terapia "bridge" prima dell'infusione di Kymriah?	Si (specificare)	
		No	

O	Stato della malattia (vedi <i>Cheson et al, JCO 2014</i> )	Remissione completa (CR)	
		Remissione parziale (PR)	
		Malattia stabile	
		Progressione	
		Recidiva dopo CR	
		Non valutato	
O	Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia	Paziente perso al follow-up	
		Altro (specificare)	
O	Paziente sottoposto ad altri trattamenti anti-linfoma post-infusione per progressione di malattia/perdita di risposta?	Si (specificare)	Campo visibile solo se paziente infuso
		No	
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si	Link RNFV
		No	
O	Si è verificata una o più delle seguenti complicanze post-infusione?	Sindrome da rilascio di citochine (CRS)	Campo visibile solo se paziente infuso
		Eventi neurologici	
		Infezioni	
		Citopenia prolungata	
		Neutropenia febbrile	
		Ipo/agammaglobulinemia	
		Sindrome da lisi tumorale ( <i>Tumour lysis syndrome</i> , TLS)	
Nessuna			
O	E' stato somministrato tocilizumab o sono state utilizzate misure alternative adeguate per il trattamento della CRS?	Si	Si apre se risposto "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente
		No	