

| | | | |
|--|---|--|---|
| E | Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità | Kymriah (tisagenlecleucel)_LLAr/r | |
| O | Campo obbligatorio | | |
| <p>Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.</p> | | | |
| 1- Scheda Registrazione paziente (RP) | | | |
| E | Età | <26 aa | |
| 2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC) | | | |
| <p>Non sono stati effettuati studi formali in pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni. La sicurezza e l'efficacia di Kymriah non sono state stabilite nella popolazione anziana. 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. Questi pazienti sono verosimilmente più vulnerabili alle conseguenze delle reazioni avverse e richiedono particolare attenzione.</p> <p>I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto.</p> | | | Testo fisso |
| O | Diagnosi | LLA a cellule B refrattaria LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva LLA a cellule B in recidiva post-trapianto | |
| O | Data della prima diagnosi | gg/mm/aaaa | |
| O | Presenza di caratteristiche genetiche ad alto rischio | Cromosoma Ph+ Riarrangiamento coinvolgente MLL/KMT2A Ipodiploidia Cariotipo complesso Altro Nessuna | |
| E | LLA a cellule B Cromosoma Ph+ | Con fallimento di almeno 2 linee di terapia con TKI Con intolleranza a TKI Con controindicazioni a TKI Altro | Si apre solo se Ph+ Blocca solo se selezionato "LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva" |
| O | Numero di linee di terapia sistemica | 2 3 ≥4 | |
| E | Data alloSCT | gg/mm/aaaa | Si apre solo se risposto "SI" alla domanda "Recidiva dopo alloSCT". Blocca se < 4 mesi |
| O | Precedente terapia anti-CD19 | Si (Specificare) No | |
| E | Persistente espressione di CD19 (citofluorimetria midollo o sangue periferico) dopo precedente trattamento con anti-CD19 | Si No | Si apre solo se risposto "SI" alla domanda "Precedente terapia anti-CD19"? Blocca |
| Le domande successive si aprono solo se risposto "SI" alla domanda "Precedente terapia anti-CD19"? | | | |
| E | Specificare la precedente terapia anti-CD19 | CAR T Out of Specification CAR T Altro | Blocca |
| O | Se risposto "Altro" alla domanda precedente, specificare | ... | Si apre solo se risposto "Altro" alla domanda "Specificare la precedente terapia anti-CD19" |
| O | % Blasti midollari | ... | Valore numerico |
| O | Performance status (Karnofsky pazienti ≥16 anni, Lansky età <16 anni) | ... | Valore numerico. Blocca se <50 |
| E | Paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivi? | Si No Non valutato | Blocca Blocca |
| E | Malattia con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) definito come CNS-3 secondo le Linee Guida NCCN? | 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>Si raccomanda di somministrare la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione di Kymriah a meno che la conta dei globuli bianchi non sia ≤ 1.000 cellule/μL entro una settimana prima dell'infusione e di infondere Kymriah da 2 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. La disponibilità di Kymriah deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione. 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 > 1.000 cellule/μL, il paziente deve essere nuovamente trattato con chemioterapia linfodepletiva prima di ricevere Kymriah.</p> <p>Prima dell'infusione per ogni paziente devono essere disponibili tocilizumab, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine, e apparecchiature di emergenza.</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> | | Testo fisso |
| <input type="radio"/> | Data richiesta farmaco | .././.... |
| <input type="radio"/> | Data leucaferesi | .././.... |
| <input type="radio"/> | Data prevista per l'infusione | .././.... |
| <input type="radio"/> | Peso corporeo (kg) | ... |
| <input type="radio"/> | Posologia | <div>Per pazienti fino a 50 kg: $0,2-5 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive/kg</div> <div>Per pazienti sopra i 50 kg: $0,1-2,5 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive</div> |
| <input type="radio"/> | Dose totale richiesta | ... |
| | | Calcolo automatico: $0,2-5 \times 10^6 \times \text{peso}$ |
| | | $0,1-2,5 \times 10^8$ 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) | | |
|--|--|---|
| 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. | | Testo fisso |
| O | Data di valutazione | ././.... |
| O | Il paziente ha ricevuto l'infusione (ad esclusione di prodotti out of specification)? | <div>Si</div> <div>No</div> |
| O | (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.) | RIV 1 |
| O | Data dell'infusione | ././.... |
| O | Dose totale infusa (numero di cellule T CAR-positive vitali) | ... |
| O | Causa di mancata infusione | <div>Condizioni cliniche del paziente</div> <div>Decesso del paziente</div> <div>Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)</div> <div>Altro</div> |
| O | Se altro specificare | Si apre solo se risposto "Altro" alla domanda precedente |
| O | Il paziente ha presentato una o più delle seguenti condizioni che hanno ritardato o non consentito la somministrazione? | <div>Reazioni avverse gravi non risolte (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione) da precedenti chemioterapie.</div> <div>Infezione attiva non controllata</div> <div>GVHD attiva</div> <div>Significativo peggioramento clinico del burden di malattia dopo chemioterapia linfodepletiva</div> <div>Nessuna</div> <div>Altro (specificare)</div> |
| O | Regime di chemioterapia linfodepletiva | <div>Fludarabina+ciclofosfamide</div> <div>Citarabina+etoposide</div> <div>Non somministrato per conta ≤ 1.000 cellule/μL entro 1 settimana prima dell'infusione di Kymriah</div> |
| O | È stato necessario somministrare terapia "bridge" prima dell'infusione di Kymriah? | <div>Si (specificare)</div> <div>No</div> |
| O | Stato della malattia | <div>Remissione completa (CR)</div> <div>Remissione completa con recupero incompleto delle conte ematiche periferiche (CRh*)</div> <div>Malattia refrattaria</div> <div>Recidiva dopo CR/CRh*</div> <div>Non valutabile</div> |
| O | Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia | <div>Midollo ipocellulare</div> <div>Paziente perso al follow up</div> <div>Altro (specificare)</div> |
| O | Presenza di MRD (valutata con una sensibilità di almeno 1×10^{-4}) | <div>Si</div> <div>No</div> <div>Non valutabile</div> |
| O | Indicare la metodica utilizzata | <div>Citofluorimetria</div> <div>Polymerase chain reaction (PCR)</div> <div>Next generation sequencing (NGS)</div> <div>Altro (specificare)</div> |
| O | Paziente sottoposto ad altri trattamenti per LLA post-infusione | <div>Si (specificare)</div> <div>No</div> |
| O | Ci sono state reazioni avverse al medicinale? | <div>Si</div> <div>No</div> |
| O | Si è verificata una o più delle seguenti complicanze post-infusione dall'ultima rivalutazione? | <div>Sindrome da rilascio di citochine (CRS)</div> <div>Eventi neurologici</div> <div>Infezioni</div> <div>Citopenia prolungata</div> <div>Neutropenia febbrile</div> <div>Ipo/agammaglobulinemia</div> <div>Sindrome da lisi tumorale (Tumour lysis syndrome , TLS)</div> <div>Nessuna</div> |
| O | E' stato somministrato tocilizumab? | <div>Si</div> <div>No</div> |
| O | Il paziente è vivo alla data di valutazione? | <div>Si</div> <div>No</div> |
| O | Indicare la causa del decesso | <div>Causa correlata alla malattia</div> <div>Tossicità al medicinale</div> <div>Altro</div> |
| 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 <i>follow-up</i> 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 <i>follow-up</i>.</p> | | Testo fisso |
| O | Data di valutazione | .././.... |
| O | Causa di Fine trattamento | Paziente perso al <i>follow-up</i> |
| | | Fine regolare del <i>follow-up</i> |
| | | 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 | In caso di prodotto CART 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 |
| | | No |
| | | Questo quesito compare solo se risposto "Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)" alla domanda "Causa di Fine trattamento" |
| O | Il paziente ha ricevuto l'infusione? | Si |
| | | No |
| O | Data dell'infusione | .././.... |
| O | Dose totale infusa (numero di cellule T CAR-positive vitali) | ... |
| O | Causa di mancata infusione | Condizioni cliniche del paziente |
| | | Decesso del paziente |
| | | Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione |
| | | 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 |
| | | GVHD attiva |
| | | Significativo peggioramento clinico del <i>burden</i> di malattia dopo chemioterapia linfodepletiva |
| | | Nessuna |
| | | Altro (specificare) |
| O | Regime di chemioterapia linfodepletiva | Fludarabina+ciclofosfamide |
| | | Citarabina+etoposide |
| | | Non somministrato per conta ≤ 1.000 cellule/ μ L 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 | Remissione completa (CR) |
| | | Remissione completa con recupero incompleto delle contematiche periferiche (CRh*) |
| | | Malattia refrattaria |
| | | Recidiva dopo CR/CRh* |
| | | Non valutabile |
| O | Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia | Midollo ipocellulare |
| | | Paziente perso al <i>follow up</i> |
| | | Altro (specificare) |
| O | Presenza di MRD (valutata con una sensibilità di almeno 1×10^{-3}) | Si |
| | | No |
| | | Non valutabile |
| O | Indicare la metodica utilizzata | Citofluorimetria |
| | | Polymerase chain reaction (PCR) |
| | | Next generation sequencing (NGS) |
| | | Altro (specificare) |
| O | Paziente sottoposto ad altri trattamenti per LLA post-infusione | Si (specificare) |
| | | No |
| O | Ci sono state reazioni avverse al medicinale? | Si |
| | | No |
| | | Link RNFV |

| | | | |
|------------------------------------|--|---|---|
| <div><div></div><div>O</div></div> | Si è verificata una o più delle seguenti complicanze post-infusione dall'ultima rivalutazione? | 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 (Tumour lysis syndrome , TLS) | |
| | | Nessuna | |
| <div><div></div><div>O</div></div> | E' stato somministrato tocilizumab? | <div>Si</div> <div>No</div> | Si apre se risposto "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente |