

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	Kymriah (tisagenlecleucel)_DLBCLr/r	
O	Campo obbligatorio		
Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età	≥18 ≤ 75 aa	
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
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. 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. I pazienti trattati con Kymriah non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule.			Testo fisso
E	Diagnosi	Linfoma diffuso a grandi cellule B (incluso High Grade B Cell Lymphoma)	
		Linfoma a grandi cellule B ricco in istiociti/cellule T	Blocca
		Linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule B (leg type)	Blocca
		Linfoma a grandi cellule B del mediastino	Blocca
		Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV+	Blocca
		Linfoma aggressivo evoluto da LLC (i.e. Sindrome di Richter)	Blocca
		Linfoma di Burkitt	Blocca
		Altro	Blocca
E	Stato di malattia	DLBCL refrattario	
		DLBCL 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	Punteggio IPI	0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	
E	Performance Status (ECOG)	0	
		1	
		2	Blocca
		3	Blocca
		4	Blocca
E	Aspettativa di vita ≥ 12 settimane	Si	
		No	Blocca
E	Numero di linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendano rituximab e antracicline)	1	Blocca
		2	
		3	
		≥4	
E	Recidiva dopo ASCT	Si	
		No	

E	Paziente candidabile ad ASCT	Si	Blocca se risposto "No" alla domanda "Recidiva dopo ASCT"
		No	
O	Paziente non candidabile ad ASCT per una delle seguenti motivazioni	Età/Comorbidità	Si apre solo se risposto "No" alla domanda "Paziente eleggibile ad ASCT"
		Controindicazioni al regime di condizionamento	
		Mancata risposta alla terapia di salvataggio	
		Altro	
O	Precedente alloSCT?	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 "Si" 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	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	Si	
		No	Blocca
E	Paziente con segni di ipertensione endocranica?	Si	Blocca
		No	
E	Paziente con storia di crisi convulsive negli ultimi 3 mesi?	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 ≥ 60 ml/min)?	Si	
		No	Blocca
E	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)?	Si	
		No	Blocca

E	Paziente con 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 o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi?	Si	Blocca
		No	
E	Paziente con adeguata funzione polmonare (dispnea di grado ≤ 1, saturazione di O2 > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pericardico)?	Si	
		No	Blocca
E	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili ≥ 1.000/mm3, conta assoluta di linfociti ≥ 300/mm3, piastrine ≥ 75.000/mm3, emoglobina > 8 g/dl)?	Si	
		No	Blocca
E	Pazienti con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi?	Si	Blocca
		No	
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.</p> <p>Si raccomanda 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> <p>I corticosteroidi non devono essere mai utilizzati tranne che in caso di un'emergenza che metta a rischio la vita.</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="checkbox"/>	Data richiesta farmaco	.././....	
<input type="checkbox"/>	Data leucaferesi	.././....	
<input type="checkbox"/>	Data prevista per l'infusione	.././....	
<input type="checkbox"/>	Posologia	0,6-6 x 10^8 cellule T vitali CAR-positive	
<input type="checkbox"/>	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="checkbox"/>	Data Dispensazione Farmaco	.././....	
	Lista AIC		
<input type="checkbox"/>			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 paziente non rivalutabile (ad esempio perso al follow-up o deceduto) 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)? (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
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 (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
		Bendamustina
		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 (vedi Cheson et al, JCO 2014)	Remissione completa (CR)
		Remissione parziale (PR)
		Malattia stabile
		Progressione
		Recidiva dopo CR
O	Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia	Non valutato
		Paziente perso al follow-up
		Altro (specificare)
O	Paziente sottoposto ad altri trattamenti anti-linfoma post-infusione?	Si (specificare)
		No
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si
		No
		Link RNfV

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)	
		Nessuna	
O	E' stato necessario somministrare tocilizumab?	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 <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>	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-positive 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	
O	È stato necessario somministrare terapia "bridge" prima dell'infusione di Kymriah?	Non somministrato per conta ≤1.000 cellule/μL entro 1 settimana prima dell'infusione di Kymriah	
		Si (specificare)	
		No	

O	Stato della malattia (vedi Cheson et al, JCO 2014)	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?	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 (Tumour lysis syndrome , TLS)	
O	E' stato somministrato tocilizumab?	Si	Si apre se risposto "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente
		No	