



volume 70 | numero 4

# SIFO bollettino

società  
italiana  
di farmacia  
ospedaliera

e dei servizi farmaceutici  
delle aziende sanitarie

**editoriale** Nuovo Consiglio Direttivo

**contributi professionali** Il sistema UDI: sistema elettronico e di tracciabilità dei dispositivi medici. Stato dell'arte e prospettive future

Modello di gestione dei prodotti medicinali di terapia cellulare avanzata CAR-T

**infettivologia: what's new?** Focus on: virus respiratorio sinciziale, nuove strategie per la prevenzione

**geriatria in pillole** Utilizzo del destrosio nella terapia del dolore. Proprietà, sicurezza, vecchie e recentissime evidenze per nuove opportunità terapeutiche mininvasive nell'anziano con dolore acuto e cronico

**farmacoutilizzazione** Telefarmacia: un approccio innovativo per il miglioramento dell'accesso e della qualità dei servizi sanitari

una finestra sulle agenzie regolatorie EUDAMED: la banca dati europea dei dispositivi medici

raccolta normativa Raccolta normativa: dal 3 giugno al 14 luglio 2024

**pillole di approfondimento** Integratori alimentari: quadro regolatorio, legislazione e focus nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. Il punto di vista del Farmacista Ospedaliero

Gestione dietetica del paziente candidato a chirurgia bariatrica

bimestrale  
luglio-agosto  
2024



Il Pensiero Scientifico Editore

# Modello di gestione dei prodotti medicinali di terapia cellulare avanzata CAR-T

VALENTINA TERRIN<sup>1</sup>, CHIARA ALBERTI<sup>2</sup>, PAOLA VALPONDÌ<sup>3</sup>, NICOLA REALDON<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UOC Farmacia, Azienda ULSS 3 Serenissima, Padova; <sup>2</sup>UOC Farmacia, Responsabile UOS Area Farmaci: gestione logistica e governo della spesa, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona; <sup>3</sup>UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 7 Pedemontana, Bassano del Grappa (Vicenza); <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova.

**Riassunto. Introduzione.** Oggi il medicinale ha in gran parte abbandonato le caratteristiche chimico-fisiche tradizionali di semplice molecola, assumendo a volte sembianze differenti come quelle di una cellula: ciò richiede un approccio gestionale diverso. Le Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) sono prodotti medicinali di terapia avanzata e rappresentano l'ultima frontiera dell'immunoterapia in campo oncologico. L'obiettivo principale del presente lavoro è la realizzazione dell'istruzione operativa di gestione del prodotto CAR-T da parte dell'UOC (Unità Operativa Complessa) Farmacia in collaborazione con l'UOC Medicina Trasfusionale. Parallelamente è stato definito un secondo obiettivo: un'analisi della prima casistica di pazienti trattati presso il primo Centro Regionale Veneto con lo scopo di valutare l'impatto clinico di questa terapia. **Materiali e metodi.** Per la realizzazione dell'obiettivo principale di questo lavoro sono state analizzate le caratteristiche organizzative, strutturali e tecnologiche della sala criobiologica presente presso la struttura e sono stati utilizzati programmi informativi quali il sistema informatizzato di prescrizione e somministrazione e il sistema gestionale di magazzino. Per la realizzazione del secondo obiettivo, le informazioni sono state acquisite attraverso il sistema gestionale NFS con la consultazione combinata del Registro di Monitoraggio AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). **Risultati.** Partendo da un percorso già definito per la gestione di un prodotto cellulare aferetico, è stato predisposto un percorso che si applica come modello gestionale per il prodotto di terapia cellulare avanzata ottenuto da linfocitoferesi o altro prodotto cellulare autologo o allogenico, geneticamente modificato, classificato come "farmaco" e somministrato al paziente. I dati ottenuti dall'analisi dei primi pazienti infusi mostra che il 38% è andato incontro a remissione completa di malattia mentre il 31% è deceduto, evidenziando una variabilità nella risposta al trattamento. **Conclusioni.** Il numero crescente di nuove terapie a base cellulare può richiedere significativi cambiamenti nell'organizzazione dell'UOC Farmacia, in termini di locali e attrezzature. Di fronte a questa innovazione terapeutica, il farmacista ospedaliero non è escluso, ma è chiamato a sviluppare nuove competenze e a dare il proprio contributo con una formazione specifica come professionista sanitario all'interno di team multidisciplinari coinvolti nella gestione completa e sicura dei prodotti medicinali di terapia avanzata.

**Parole chiave.** Immunoterapia, CAR-T, terapia avanzata.

## INTRODUZIONE

Oggi la ricerca in ambito oncoematologico è incentrata sull'immunoterapia.<sup>1</sup> Il concetto rivoluzionario che

*A management model of advanced therapy medicinal product CAR-T.*

**Summary. Introduction.** Today, the medicine has largely abandoned the traditional chemical-physical characteristics of a simple molecule, sometimes assuming different forms as those of a cell: this requires a different management approach. The Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T) are considered advanced therapy medicinal products and represent the last frontier of immunotherapy in oncology. The main objective of this work is the implementation of the CAR-T product management operational instruction by Hospital Pharmacy in collaboration with Transfusion Medicine. At the same time, a second objective has been defined: an analysis of the first case study of patients treated at the first Veneto's Center with the aim of evaluating the clinical impact of this therapy. **Materials and methods.** For the realization of the main objective of this work the organizational, structural and technological characteristics of the cryobiological room of Hospital were analyzed and were used information programs such as the computerized system of prescription and administration and the warehouse management system. For the realization of the second objective, the information has been acquired through the NFS management system with the combined consultation of the AIFA monitoring register. **Results.** Starting from a pathway already defined for the management of an apheretic cell product, a pathway has been prepared that applies as a management model for the advanced cell therapy product obtained from lymphocytapheresis or other cellular product autologous or allogeneic, genetically modified, classified as "drug" and administered to the patient. The data obtained from the analysis of the first infused patients shows that 38% went through complete remission of the disease while 31% died, showing a variability in the response to treatment. **Conclusions.** The increasing number of new cell-based therapies may require significant changes in the organization of Hospital Pharmacy, in terms of space and equipment. Faced with this therapeutic innovation, the hospital pharmacist is not excluded but is called to develop new skills and make its contribution with specific training as a health professional within multidisciplinary teams involved in the complete and safe management of medicinal products advanced therapy.

**Key words.** Immunotherapy, CAR-T, advanced therapy.

sta alla base dell'immunoterapia del cancro è quello di combattere i tumori come se fossero un'infezione, "armando" il sistema immunitario del paziente in maniera tale che questo possa riconoscere specificatamente le

cellule tumorali e distruggerle, costruendo una memoria immunologica contro successive ricadute. È probabile che, a volte, l'immunoterapia attiva caratterizzata dall'uso di inibitori del checkpoint fallisca. A questo proposito subentra l'immunoterapia passiva, la terapia con cellule T adottive (Adoptive Cell Therapy - ACT), basata sulla somministrazione di cellule T che riconoscono in maniera specifica il tumore, aumentando così le risposte nei tumori che sono già sensibili alla terapia mirata contro il checkpoint immunitario.<sup>2</sup> All'interno di questa tipologia, si inseriscono le Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T), prodotti medicinali di terapia avanzata (Advanced Therapy Medicinal Product - ATMP), basati sulla "riprogrammazione genetica", mediante tecniche di *gene editing* o ricorso a vettori virali, delle cellule T che espongono sulla loro superficie un recettore CAR. Un CAR è costituito da un dominio di riconoscimento antigenico derivato da anticorpi monoclonali, le cui sequenze sono solitamente combinate tramite un breve frammento linker, che consente alla catena pesante di ripiegarsi sui peptidi derivati dalla catena leggera, creando un frammento variabile a catena singola (un scFv, il più piccolo frammento anticorpale),<sup>3</sup> connesso, tramite una regione spacer di collegamento, a un dominio intracellulare di trasduzione del segnale T Cell Receptor (TCR) nativo, ancorato alla membrana plasmatica (Figura 1).<sup>4</sup> Il dominio di riconoscimento di un CAR può distinguere e legare un solo antigene tumorale di interesse; pertanto è possibile direzionare le cellule T contro un elevatissimo numero di antigeni tumorali (tumor associated antigens - TAA). La sicurezza terapeutica si affronta scegliendo un antigene bersaglio sufficientemente immunogenico, la cui espressione sia limitata alle cellule tumorali, evitando così la possibile distruzione di tessuti sani.

La prima grossa novità introdotta con le terapie a base di CAR-T si ha in termini di prodotto e di produzione. Queste terapie richiedono infatti una procedura complessa e attentamente controllata, che coinvolge specifiche figure professionali. Ogni dose di farmaco viene sviluppata e prodotta per un singolo paziente partendo dalle sue stesse cellule immunitarie. Il processo di produzione delle cellule CAR-T può essere suddiviso nelle seguenti fasi<sup>5</sup> (Figura 2):

1. **Prelievo.** Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) vengono prelevate e isolate dal sangue del paziente tramite una procedura di leucoaferesi, un processo che consente di separare le cellule T dal sangue mediante centrifugazione, rimettendo in circolo i restanti elementi ematici.<sup>5</sup> Le popolazioni cellulari isolate all'interno del Programma Trapianto (Centro Prelievo da Sangue Periferico, CPP e Laboratorio di Processazione-TE, Tissue Establishment) vengono successivamente inviate in officine altamente specializzate e certificate dall'ente regolatorio nazionale (le cosiddette *cell factories*), che si occupano della loro attivazione, ingegnerizzazione genetica e successivamente della loro espansione in vitro in conformità alle Good Manufacturing Practices (GMP). I linfociti autologhi possono essere inviati in sospensione a freddo subito dopo la raccolta o criopreservati in vapori di azoto in condizioni di vitalità.
2. **Produzione.** I linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati all'interno dell'Azienda farmaceutica in modo tale da esprimere sulla loro superficie il recettore CAR, capace di aumentare la risposta immunitaria. Dopo la raccolta del sangue e la produzione del prodotto cellulare CAR-T specifico per il paziente, le cellule trasdotte vengono moltiplicate in laboratorio, crioconservate e come tali inviate al Centro,

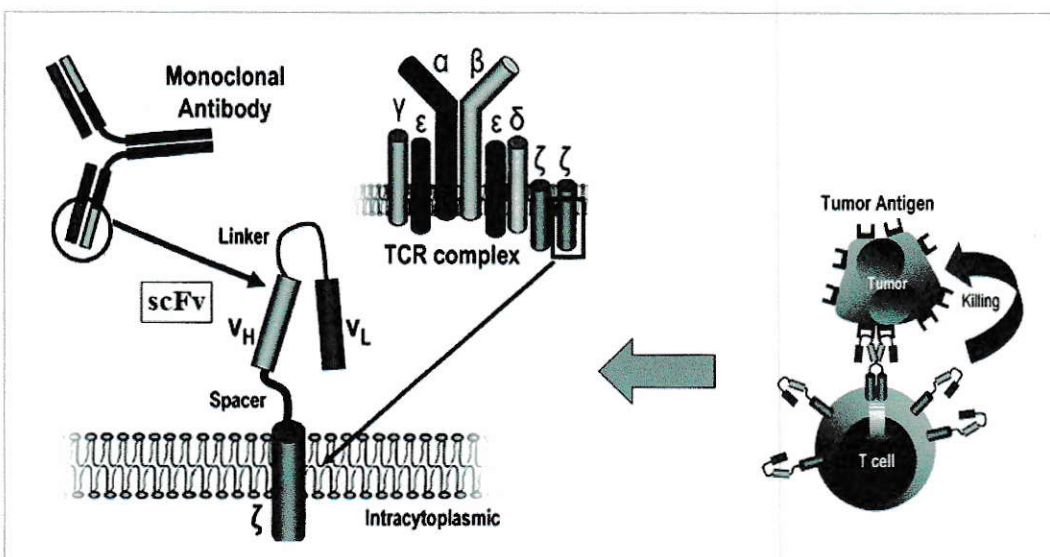


Figura 1. Cellule T geneticamente modificate. La figura mostra la struttura di un CAR e il meccanismo di legame con la cellula tumorale. Il CAR combina il sito di riconoscimento dell'antigene extracellulare di un mAb e i domini intracellulari di una molecola del complesso del recettore delle cellule T (TCR).

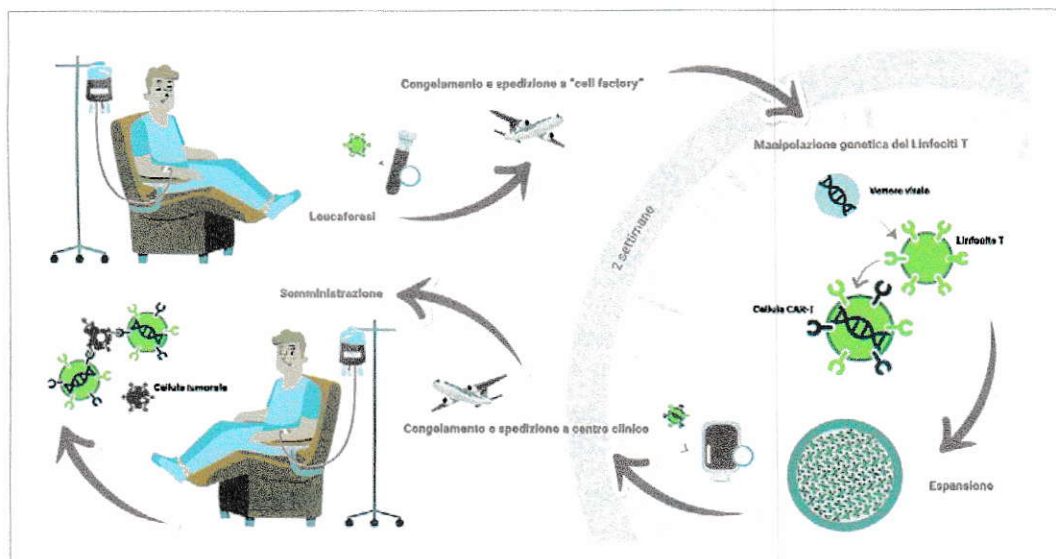


Figura 2. Produzione e somministrazione della terapia CAR-T: da paziente a paziente.

La figura riassume le varie tappe del processo: le cellule vengono prelevate dal paziente attraverso leucaferesi. Successivamente vengono congelate e spedite alle officine produttive dove si realizza il processo di ingegnerizzazione dei linfociti T che permette l'espressione del recettore CAR. A questo punto le cellule vanno incontro a una procedura di espansione al termine della quale vengono congelate e rispedite al centro clinico dove possono essere reinfuse nel paziente da cui sono state inizialmente prelevate.<sup>8</sup>

pronte per essere reinfuse. Il processo di produzione ha una durata di 12-16 giorni.

3. Conservazione. Il prodotto cellulare va conservato e trasportato al Centro in un contenitore criogenico (Dewar) in vapori di azoto. Per le terapie attualmente approvate in Italia, la temperatura di conservazione deve essere inferiore a  $-120^{\circ}\text{C}$  (per Tisagenlecleucel)<sup>6</sup> e inferiore a  $-150^{\circ}\text{C}$  (per Axicabtagene ciloleucel),<sup>7</sup> mantenuta durante tutto il trasporto.
4. Trattamento del paziente con chemioterapia linfodepletiva. Prima dell'infusione è possibile che il paziente, in attesa del farmaco, venga sottoposto a un trattamento chemioterapico, la cosiddetta *terapia bridging* (solitamente una combinazione di ciclofosfamide e fludarabina), al fine di indurre una linfodeplezione transitoria dell'ospite con lo scopo di permettere ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi nell'organismo. Di fatto, eliminando le cellule di derivazione linfoide, viene anche ritardata e/o evitata la capacità dell'organismo di generare una risposta contro le cellule infuse, aumentando quindi la profondità di risposta alla terapia cellulare CAR-T ed estendendo la persistenza delle cellule infuse.
5. Infusione. Il passo successivo consiste nel rilascio del farmaco all'UO Ematologia da parte dell'UOC Farmacia e del Laboratorio di Processazione-TE sotto forma di una o più sacche infusionali che verranno somministrate, dopo scongelamento in bagno termostatico, come infusione endovenosa nel paziente, previa accertata identificazione dello stesso, in modo simile a una trasfusione di sangue.<sup>8</sup> Le CAR-T infuse si legano alle cellule tumorali che esprimono l'antigene bersaglio riconosciuto dal CAR, dopodiché si attivano e lo distruggono. La distruzione della cellula avviene per citolisi diretta, rilascio di citochine, induzione di apoptosi.

6. Monitoraggio. Dopo l'infusione, il paziente viene ricoverato e monitorato per l'insorgenza di eventuali reazioni avverse al trattamento. Nelle quattro settimane successive alla dimissione il paziente deve rimanere nei pressi della struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.

Attualmente le CAR-T si applicano in campo ematologico, in particolare nel trattamento di leucemie acute linfoblastiche a fenotipo B (LAL- B), nei linfomi diffusi a grandi cellule B, nei linfomi diffusi a cellule B ad alto grado e nei linfomi follicolari.<sup>6,7</sup> Sono in corso studi anche per altre tipologie di neoplasie ematologiche: mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica e leucemia mieloide acuta. Nonostante gli interessanti risultati ottenuti con questa nuova terapia, il trattamento con cellule CAR-T è spesso associato a gravi forme di tossicità sistemiche che richiedono cure intensive. La gamma di tossicità associate alla terapia CAR-T è unica e differisce da quelle osservate con le chemioterapie tradizionali; in particolare, le forme più gravi sono: la sindrome da rilascio di citochine, nota anche come "tempesta di citochine" o CRS, e la neurotossicità, nota come sindrome neurotossica associata a cellule immuno-effettrici (ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome). La CRS è uno spettro di sintomi infiammatori dovuti all'aumento di citochine innescato dall'attivazione immunitaria di un gran numero di linfociti T, che insorge tipicamente entro 1-2 settimane e si manifesta con sintomi "costituzionali", come febbre alta, ipotensione, ipossia, tachicardia, mialgie e astenia fino allo sviluppo di un'insufficienza multiorgano.<sup>9</sup> L'ICANS invece si manifesta entro 1-3 settimane dopo l'infusione di cellule CAR-T, ma sono stati segnalati ritardi nello sviluppo di ICANS che spesso accompagna la CRS definendo così un

andamento bifasico,<sup>9</sup> probabilmente correlata all'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica che può portare ad alte concentrazioni di citochine pro-infiammatorie nel liquido cerebrospinale.<sup>10</sup> Si manifesta con encefalopatia su base tossica, confusione, disorientamento e tremori; forme di ICANS severa possono provocare convulsioni, deficit di forza, incontinenza, aumento della pressione intracranica ed edema cerebrale con un potenziale rischio per la vita.<sup>11</sup> Le Linee Guida attuali per la gestione della CRS suggeriscono il trattamento con l'anticorpo tocilizumab, antagonista del recettore IL-6; tale terapia non è valida nel caso di sola ICANS dove i corticosteroidi, a oggi, rappresentano l'unico trattamento di scelta.<sup>12</sup> Trattandosi di ATMP, le terapie CAR-T sono inquadrate all'interno di uno specifico percorso regolatorio.

L'approvazione per l'ingresso nel mercato del prodotto, considerato a tutti gli effetti farmaco, viene concessa dalla Commissione Europea, la quale garantisce una *marketing authorization*, cioè un'autorizzazione al commercio unica e valida su tutto il territorio dell'Unione Europea.<sup>8</sup> Una volta ottenuto lo status di commercialità, il problema di un suo inserimento nei diversi Sistemi Sanitari dei singoli Stati poggia su base locale. Il percorso che conduce un Centro clinico alla possibilità di somministrare terapie complesse come quelle a base di cellule CAR-T è strutturato su diversi livelli. Il primo livello permette di individuare i Centri che tecnicamente hanno la possibilità di somministrare le terapie con CAR-T definiti da:

- Certificazione del Centro Nazionale Trapianti (CNT), che in accordo con le Direttive UE (Unione Europea) autorizza a effettuare il trapianto allogenico di cellule staminali del sangue e certifica le attività svolte all'interno del Programma Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche quali valutazione e selezione del donatore (autologo o allogenico); raccolta di Cellule Staminali Emopoietiche PB/BM (Peripheral Blood/ Bone Marrow); processazione e conservazione di Cellule Staminali Emopoietiche; distribuzione di Cellule Staminali Emopoietiche.
- Accredimento JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT-EBMT) per il trapianto allogenico di tutte le sue componenti, comprendenti l'unità clinica, l'unità di raccolta di CSE e l'unità di processazione. L'accredimento permette di individuare i centri che presentano i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici che una struttura sanitaria deve avere per operare nell'ambito delle fasi di raccolta, manipolazione e utilizzo clinico delle cellule staminali.<sup>13</sup>

È previsto inoltre che all'interno della struttura vi sia la disponibilità di un'Unità di Terapia Intensiva e Rianimazione e la presenza di un team multidisciplinare adeguatamente formato alla gestione clinica del paziente

e delle possibili complicanze: il CAR-T Cell Team, che vede coinvolto con un ruolo fondamentale il farmacista. Il secondo livello normativo è quello regionale. I centri specializzati di ematologia e oncoematologia autorizzati alla prescrizione e somministrazione di CAR-T sono identificati dalle Regioni stesse. Una volta che la Regione ha individuato i centri e li ha ufficialmente autorizzati attraverso un apposito provvedimento regionale, le aziende produttrici di terapie CAR-T dispongono un percorso di qualifica che prevede l'audit, il training e il Risk Management Plan (RMP) da parte di monitor delle Companies stesse autorizzate alla produzione di CAR-T, le quali verificano che il centro disponga di tutti i requisiti previsti per un'efficace e sicura somministrazione delle terapie CAR-T. Con provvedimento regionale dell'11 aprile 2019, la Regione Veneto ha espresso parere favorevole ad avviare presso UOC di Ematologia e UOC di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona il percorso necessario per la prescrizione e la somministrazione di terapie cellulari CAR-T provviste dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). In considerazione a quanto riportato, l'obiettivo principale del presente lavoro è la realizzazione dell'istruzione operativa per la gestione del prodotto CAR-T da parte della UOC Farmacia in collaborazione con l'UOC Medicina Trasfusionale e parallelamente della gestione della terapia con tocilizumab per il trattamento di eventuali eventi avversi. In secondo luogo, in collaborazione con UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale dell'Azienda Unità Locale Socio Sanitaria (AULSS) 8 Berica, è stato possibile effettuare un'analisi della casistica già trattata presso l'Ospedale "San Bortolo" di Vicenza, primo centro regionale autorizzato con lo scopo di valutare l'impatto clinico di questa terapia in un centro già avviato.

## MATERIALE E METODI

Per la realizzazione della procedura aziendale di gestione della terapia CAR-T è stato necessario, in primo luogo, verificare che le caratteristiche organizzative, strutturali e tecnologiche della sala criobiologica presente presso il Laboratorio di Processazione dell'AOUI Verona, deputata alla conservazione a breve, medio e lungo termine di tessuti o prodotti cellulari sottoposti a congelamento e finalizzate all'uso clinico, risultassero conformi alle Linee Guida CNT emesse nel 2014.<sup>14</sup> La gestione della terapia cellulare CAR-T ha richiesto l'utilizzo di diversi programmi informativi già in uso presso la struttura sanitaria, utili a ridurre il rischio clinico e ottimizzare il processo logistico. Fra questi, il sistema operativo informatizzato di prescrizione e somministrazione e il

sistema gestionale di magazzino; l'associazione di questi due programmi permette la gestione logistica dei prodotti. Per la realizzazione del secondo obiettivo del presente lavoro, l'indagine è stata svolta prendendo in esame i pazienti arruolati nel primo centro attivo nella Regione Veneto, l'Ospedale San Bortolo di Vicenza, in un periodo complessivo di circa due anni, da febbraio 2020 al 31 dicembre 2021. Le informazioni sono state acquisite attraverso l'analisi degli scarichi effettuati al reparto di Ematologia mediante sistema gestionale NFS per la gestione amministrativa/logistica, con la consultazione combinata del Registro di monitoraggio AIFA.

## RISULTATI

Partendo da un sistema organizzato di base già presente all'interno dell'AOUI di Verona, che prevedeva la gestione di un prodotto cellulare aferetico, è stato predisposto un percorso adottato come modello gestionale per il prodotto di terapia cellulare avanzata ottenuto da linfocitoferesi o altro prodotto cellulare autologo o allogenico, geneticamente modificato e classificato come "farmaco". L'istruzione operativa può essere sintetizzata nelle seguenti fasi.

1. Ricezione del prodotto: il prodotto CAR-T viene spedito criopreservato, collocato all'interno di un dry shipper dotato di un data logger per il monitoraggio continuo della temperatura e consegnato al centro clinico alla data e ora concordate con il Laboratorio di Produzione della Company in cui è stato ottenuto il prodotto cellulare CAR-T. La piattaforma informatica della Company permette il monitoraggio del prodotto per tutta la durata del percorso dal sito produttivo al centro clinico. Il prodotto, classificato come farmaco, viene consegnato al farmacista presso il Laboratorio di Processazione-TE, che con l'aiuto degli operatori effettua il controllo in doppio e verifica la conformità del prodotto ricevuto. Gli esiti dei controlli effettuati vengono documentati con apposita modulistica interna.
2. Verifica del prodotto cellulare CAR-T: il prodotto CAR-T viene controllato presso la sala criogenica, in un luogo sicuro, lontano da altri prodotti per evitare mix-up, predisponendo un contenitore con ghiaccio secco in modo da garantire il mantenimento delle condizioni di temperatura adeguate durante tutta la fase di controllo. L'ispezione viene eseguita da due operatori (UOC Farmacia e UOC Medicina Trasfusionale), che collaborano fra loro nella verifica dei requisiti di conformità del prodotto consegnato: la Tabella 1 riporta i requisiti che il prodotto cellulare CAR-T deve rispettare per essere considerato conforme al fine della somministrazione. Tutto il processo viene documentato nell'apposito modulo interno di "Accettazione del prodotto di terapia cellulare avanzata

Tabella 1. Requisiti che il prodotto cellulare CAR-T deve rispettare per essere considerato conforme al fine della somministrazione.

Ispezione contenitore di trasporto del contenitore esterno	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Contenitore esterno di trasporto integro</li> <li>■ Contenitore esterno di trasporto identificato</li> <li>■ Presenza e completezza delle etichette del contenitore esterno</li> </ul>
Ispezione documentazione di accompagnamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Completezza dei documenti di trasporto e di consegna</li> <li>■ Temperatura di trasporto conforme</li> </ul>
Ispezione esterna del prodotto cellulare CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sacche del prodotto cellulare presenti</li> <li>■ Numero di sacche corrispondenti a quanto richiesto e a quanto dichiarato nella documentazione</li> <li>■ Confezionamento del prodotto cellulare CAR-T (cassetto metallico, ecc.) integro</li> <li>■ Contenuto cellulare presente</li> <li>■ Corretta etichettatura del prodotto cellulare CAR-T</li> <li>■ Corrispondenza dei dati anagrafici con quanto dichiarato nella richiesta e nella documentazione</li> </ul>

IEC (Cellule Effettrici Immunitarie) - CAR-T", che riporta la tracciabilità completa delle verifiche eseguite.

3. Stoccaggio del prodotto presso la sala criogenica del TE: dopo l'accettazione, il prodotto conservato nella cassetta metallica viene collocato all'interno del tank in vapori di azoto nell'apposito spazio assegnato dove rimarrà fino al momento della consegna per l'infusione. I due operatori verificano e documentano la temperatura del tank e tracciano la posizione di stoccaggio. La Farmacia provvede a caricare sul gestionale aziendale il prodotto in ingresso con il relativo lotto e data di scadenza (fondamentale in quanto trattandosi di un farmaco, definisce la validità di utilizzo del prodotto), quindi conferma alla Company il ricevimento del prodotto finale e contestualmente anche all'Unità Clinica UTA/UTP (Unità Trapianto Adulti/ Unità Trapianto Pediatrica) via mail, allegando la documentazione di accompagnamento e il report di ispezione.
4. Rilascio del prodotto cellulare CAR-T: prima del ricovero del paziente, o comunque con un anticipo di almeno 48 dell'inizio della terapia linfodepletiva, l'Unità Clinica UTA/UTP invia al Laboratorio TE e alla Farmacia la richiesta di rilascio di prodotti cellulari CAR-T via fax, indicando il peso attuale del paziente, parametro necessario che la Farmacia utilizza per il calcolo del dosaggio e per predisporre il numero di fiale di tocilizumab necessarie in caso di evento avverso. Il farmaco tocilizumab viene conservato nel frigo di reparto (a temperatura controllata di 4 °C) fino all'eventuale utilizzo. La somministrazione può avvenire a distanza di poche ore o giorni dopo l'infusione sulla base della comparsa o meno di segni o sintomi attribuibili a CRS. Nel momento in cui il quadro clinico rende opportuna la somministrazione di tocilizumab, il medico dà indicazioni al personale

infermieristico di preparare la diluizione del farmaco secondo la dose prescritta.

5. Consegna del prodotto cellulare CAR-T: il giorno dell'infusione, l'Unità Clinica UTA/UTP prescrive sul gestionale di prescrizione informatizzata e sul gestionale aziendale il farmaco CAR-T e la Farmacia evade formalmente la richiesta del farmaco. Il Laboratorio di Processazione-TE predispone il dry shipper per il trasporto e, insieme alla Farmacia, procede nuovamente alla verifica del prodotto cellulare criopreservato. Il prodotto viene consegnato all'Unità Clinica UTA/UTP richiedente con il certificato di analisi inviato dalla Company e apposito modulo interno di consegna mediante il dry shipper in dotazione al Laboratorio TE, così da garantire il mantenimento della temperatura. La tracciabilità completa del trasporto è garantita dalla registrazione di tutte le informazioni negli appositi moduli interni previsti in ogni fase del percorso.

Nella fase finale di questo lavoro, è stata analizzata la prima casistica di pazienti trattati con terapia CAR-T nella Regione Veneto. I dati rilevati attraverso il sistema gestionale NFS e il Registro di monitoraggio AIFA presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza nell'arco di due anni (da febbraio 2020 a dicembre 2021) sono stati catalogati e successivamente analizzati. Il numero di pazienti arruolati è stato complessivamente di 19, dei quali 3 non ancora trattati al momento dell'analisi. I pazienti risultati eleggibili alla terapia CAR-T presentano un'età media di 60 anni (dai 35 ai 69 anni), affetti da patologia neoplastica quali linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B. L'analisi, se pur precoce, mostra che 6 dei 13 pazienti trattati sono andati incontro a remissione completa di malattia, mentre 5 pazienti sono deceduti. Nonostante il numero basso di pazienti arruolati, dall'analisi si evince che l'incidenza di effetti avversi associati alla terapia con cellule CAR-T può inficiare negativamente

**Tabella 2.** Caratteristiche e risposte dei pazienti arruolati all'infusione della terapia CAR-T. La tabella riporta i dati estrapolati dalle schede AIFA relative ai pazienti trattati. Lo stadio della malattia viene definito secondo un sistema di stadiazione attuale di Ann-Arbor.

Paz.	Data di eleggibilità	Stadio di malattia	IPi	ECOG	N. linee di terapia precedenti	ADR dopo infusione	Stato attuale
1	24/01/2020	II bulky	2	0	2	Si	Remissione completa
2	07/02/2020	II	2	0	3	Si	Decesso
3	16/07/2020	II E	1	0	3	Si	Decesso
4	10/08/2020	IV	4	1	2	Si	Decesso
5	10/11/2020	IV	4	0	3	Si	Decesso
6	22/12/2020	IV	2	0	2	No	Remissione completa
7	19/01/2021	IV	2	1	3	No	Remissione completa
8	19/01/2021	II bulky	3	0	3	No	Remissione completa
9	19/01/2021	III	2	0	2	No	Remissione completa
10	17/03/2021	II	2	0	2	No	Progressione di malattia
11	26/03/2021	IV	4	1	2	No	Progressione di malattia
12	16/04/2021	IV	4	1	2	No	Remissione completa
13	06/05/21	I E	1	0	>4	No	In attesa di rivalutazione
14	21/06/2021	III	2	0	2	No	Decesso
15	29/07/2021	III	3	0	2		In attesa di infusione
16	06/08/2021	IV	3	0	2	No	In attesa di rivalutazione
17	26/08/2021	III	2	0	3	No	In attesa di rivalutazione
18	30/10/2021	IV	3	0	3		In attesa di infusione
19	18/11/2021	IV	1	0	2		In attesa di infusione

Legenda: ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ADR= Adverse Drug Reaction.

sull'esito della terapia a lungo termine. I farmaci attualmente in uso, come il tocilizumab o il cortisone, sono in grado di far fronte agli effetti avversi più gravi, tanto che le cause di decesso nei pazienti analizzati non sono attribuibili all'insorgenza di effetti collaterali come CRS, ma probabilmente al peggioramento che questi inducono nel paziente. Dall'analisi si deduce inoltre che la selezione di un paziente fit permette di avere una maggiore probabilità di risposta alla terapia (Tabella 2).

## CONCLUSIONI

Le terapie prese in esame dallo studio sono incentrate e create ad hoc sul singolo paziente le cui caratteristiche, come emerso dai primi dati di utilizzo delle CAR-T nel Centro di Vicenza, rappresentano il punto di partenza per l'eleggibilità alla terapia e sono importanti per la previsione di successo della terapia stessa. Il futuro delle CAR-T si espande e prende forma all'interno di due grandi ambiti di studio con la prospettiva di una prossima traslazione clinica. Il primo ambito prevede l'avvio di programmi pre-clinici e clinici che sfruttino un approccio differente da quello basato in via esclusiva sui linfociti T. Molti gruppi di ricerca infatti, sono attivamente impegnati nella possibilità di estendere la medesima filosofia delle cellule CAR-T anche ad altre cellule del sistema immunitario: tra queste le cellule CIK (Cytokine Induced Killer) e, ancor più, le cellule NK (Natural Killer), le quali mostrano un profilo di sicurezza più solido, con una modalità d'azione che si connota per una minor produzione di citochine infiammatorie.<sup>15</sup> Il secondo ambito riguarda i tumori cosiddetti "solidi", caratterizzati da una massa compatta di tessuto che risulta più difficile da colpire e un microambiente privo di ossigeno, molto più ostile all'attività delle CAR-T. In futuro, perciò, il numero crescente e la varietà di ATMP può richiedere significativi cambiamenti nell'organizzazione dell'UOC Farmacia, in termini di locali e attrezzature, come l'introduzione di tank che permetterebbero di gestire, correttamente e in sicurezza, direttamente in farmacia non solo terapie come le CAR-T, ma anche altri prodotti cellulari di terapia avanzata quali prodotti medicinali acellulari di terapia genica, prodotti di ingegneria tissutale e prodotti medicinali combinati. Di fronte a questa innovazione terapeutica, anche il farmacista ospedaliero non può essere colto impreparato, ma è chiamato a sviluppare nuove competenze e a dare il proprio contributo con una formazione specifica come professionista sanitario, all'interno dei team multidisciplinari coinvolti con gli altri attori nella gestione completa e sicura di questi prodotti medicinali di terapia avanzata.

**Conflitto di interessi:** gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Terapie Avanzate 2021 CAR-T e Immunoterapia. Disponibile su: <https://tinyurl.com/373r4fwr> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
2. Met Ö, Jensen KM, Chamberlain CA, Donia M, Svane IM. Principles of adoptive T cell therapy in cancer. *Semin Immunopathol* 2019; 41: 49-58.
3. Ramos CA, Dotti G. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 855-73.
4. Ematologia in Progress. Cellule CAR-T. Disponibile su: <https://tinyurl.com/ym3cya2k> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
5. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T. Disponibile su: <https://tinyurl.com/3n5pc6ad> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
6. Banca dati Agenzia Italiana del Farmaco 2021. RCP tisagenlecleucel. Disponibile su: <https://tinyurl.com/4zcnx2ye> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
7. Banca dati Agenzia Italiana del Farmaco 2021. RCP axicabtagene ciloleucel. Disponibile su: <https://tinyurl.com/mwjy54d> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
8. Cell Therapy Open Source. Le Terapie CAR-T, dal laboratorio al paziente. Disponibile all'indirizzo: <https://tinyurl.com/8bduy7> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
9. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy. *Transfus Med Hemother* 2019; 46: 15-24.
10. Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 552-66.
11. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625-38.
12. U.S. Department of Health and Human Services 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Disponibile su: <https://tinyurl.com/5ubzxnta> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
13. Foundation for the accreditation of cellular therapy (FACT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) 2021. The FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy: Accreditation Manual. Edition 8.2. Disponibile su: <https://tinyurl.com/4c28uhet> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
14. Centro Nazionale Trapianti 2014. Linee Guida per la sala criobiologica di un istituto dei tessuti. Disponibile su: <https://tinyurl.com/49d9un6b> [ultimo accesso 23 luglio 2024].
15. Galassi M, Moreno-Martinez ME. Role of pharmacists. In: Kroger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H (eds). *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Germany: Springer, 2022.

### Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Terrin  
E-mail: [valentina.terrinf@gmail.com](mailto:valentina.terrinf@gmail.com)