SIE

Società Italiana di Ematologia

TERAPIA CON CELLULE CAR-T ANTI-CD19 NEI LINFOMI B AGGRESSIVI:

RACCOMANDAZIONI SIE, SIDEM, GITMO

Versione 3.2 del 10.10.2023

SIE
SOCIETÀ ITALIANA DI EMATOLOGIA

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 novembre 2023

Autori della linea-guida

AUTORE	ISTITUZIONE	RUOLO, PROFILO PROFESSIONALE
ZINZANI Pier Luigi	Istituto Seragnoli, Università di Bologna	Chairman, Ematologo
FERRERI Andrés	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; Presidente FIL	Panel esperti, Ematologo, Oncologo
CHIAPPELLA Annalisa	Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano	Panel esperti, Specialista in Ematologa
FUMAGALLI Luca	Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano	Panel esperti, Rianimatore
MARTINO Massimo	Centro Unico Regionale Trapianti Cellule Staminali e Terapie Cellulari, Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria, Presidente GITMO	Rappresentante GITMO, Ematologo
GUARINO Maria	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna	Panel esperti, Neurologo
GOBBI Giorgia	Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano	Panel esperti, Infermiera
SACCARDI Riccardo	SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze	Panel esperti, Ematologo
MARTELLI Maurizio	Ematologia Sapienza/ Policlinico Umberto 1 Roma	Panel esperti, Ematologo
MONTANARI Mauro	SOD Medicina trasfusionale, Ospedali Riuniti Marche, Ancona	Rappresentante SIDEM, Ematologo
MARCHETTI Monia	Ematologia, Azienda Ospedlaiera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	Metodologo – SIE, Ematologo
MERLI Francesco	S.C. Ematologia Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia	Revisore Esterno, Ematologo
SANTORO Armando	Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)	Revisore Esterno, Ematologo
CORRADINI Paolo	Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Presidente SIE	Revisore Esterno, Ematologo
ROSSI Davide	Fondazione IRCCS – Istituto Neurologico Besta, Milano	Revisore Esterno - Neurologo
CICERI Fabio	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Past President GITMO	Revisore Esterno - Ematologo
BONIFAZI	Istituto Seragnoli, Università di Bologna	Revisore Esterno - Ematologo

Francesca		
MONTI Giacomo	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano	Revisore Esterno - Rianimatore

Figura 1. Processo decisionale e preparatorio

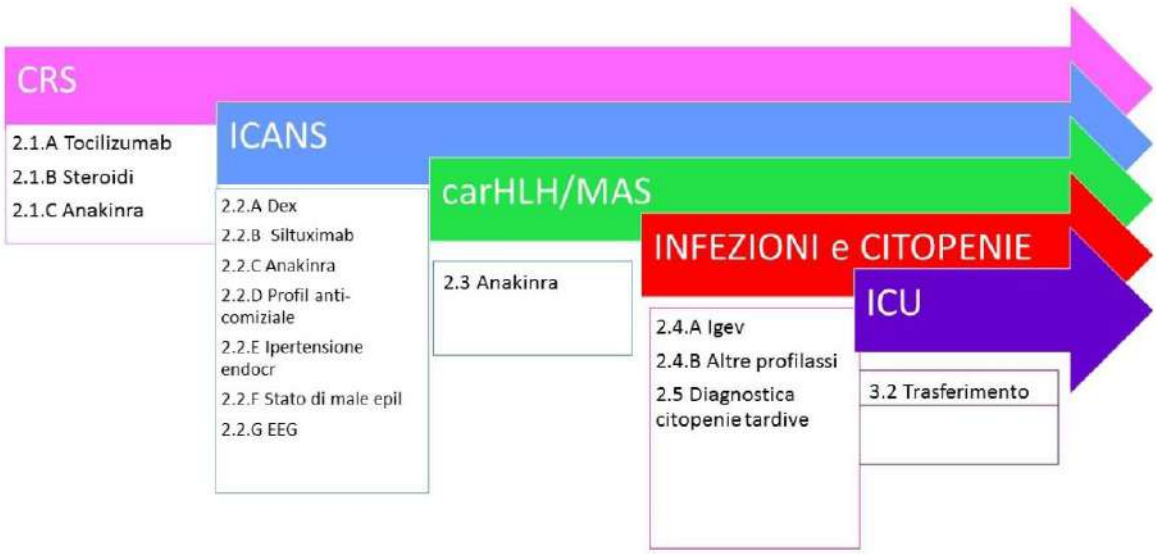


Figura 2. Gestione delle complicanze

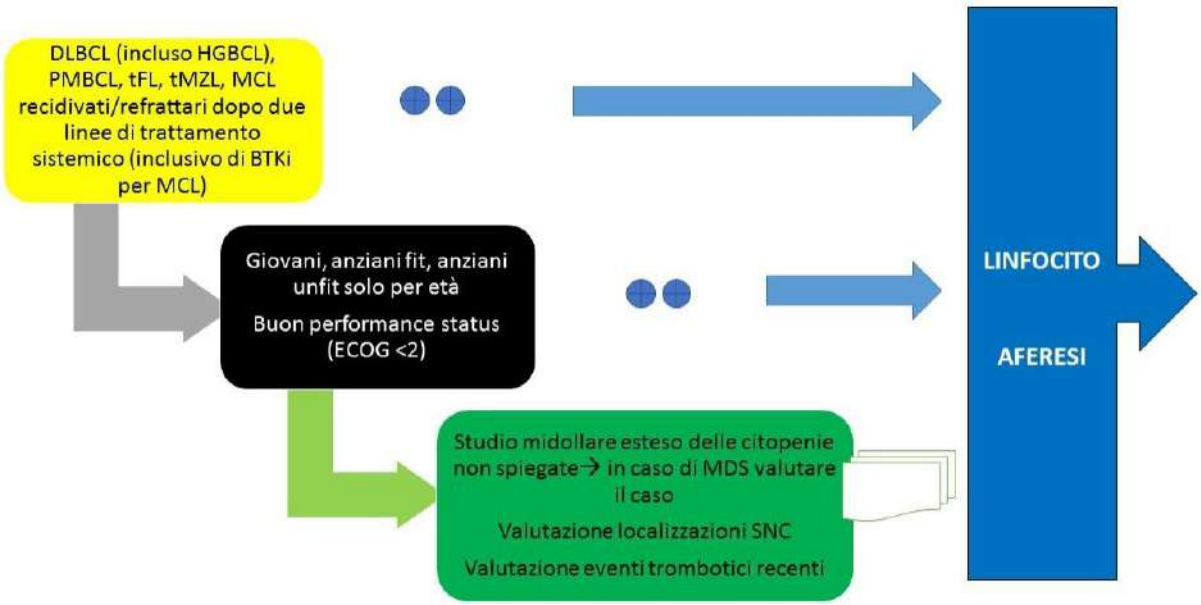


Figura 3. Selezione dei candidati

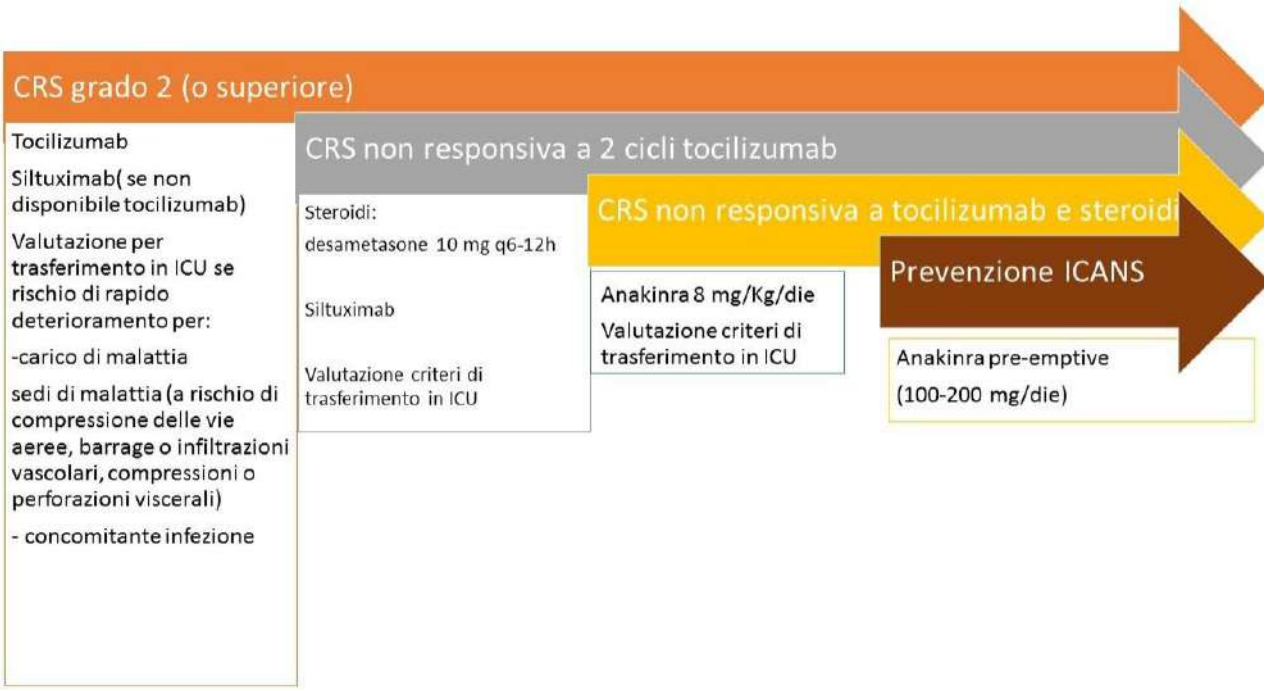


Figura 4. Gestione della CRS

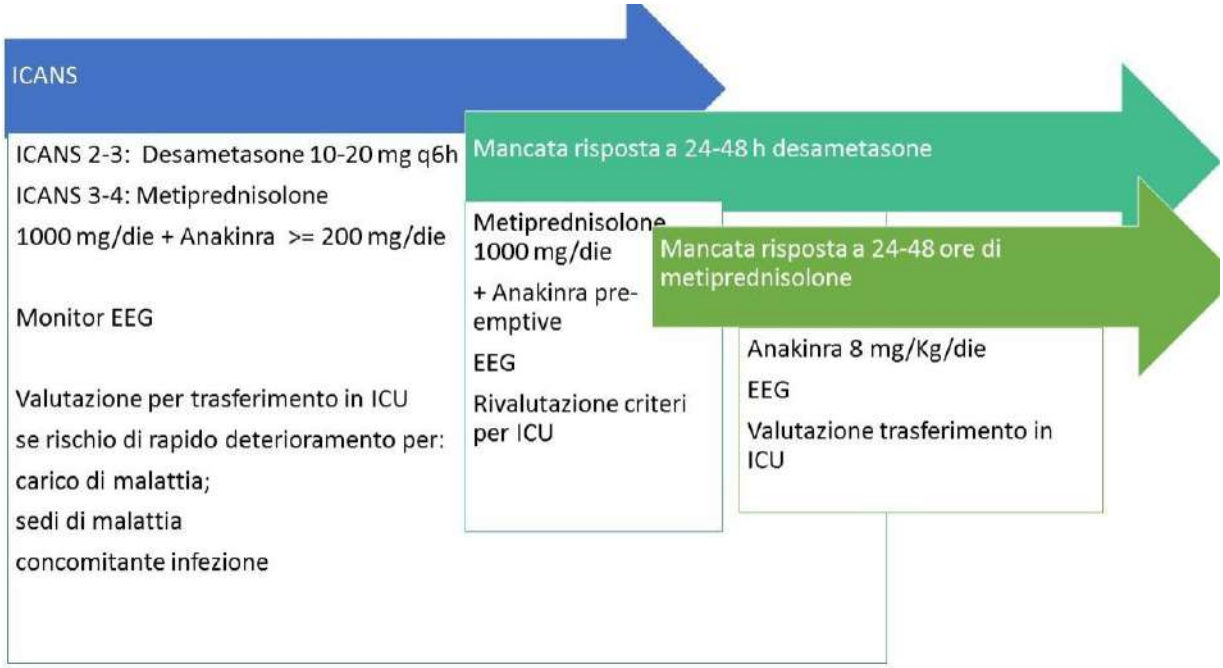


Figura 5. Gestione della neurotossicità

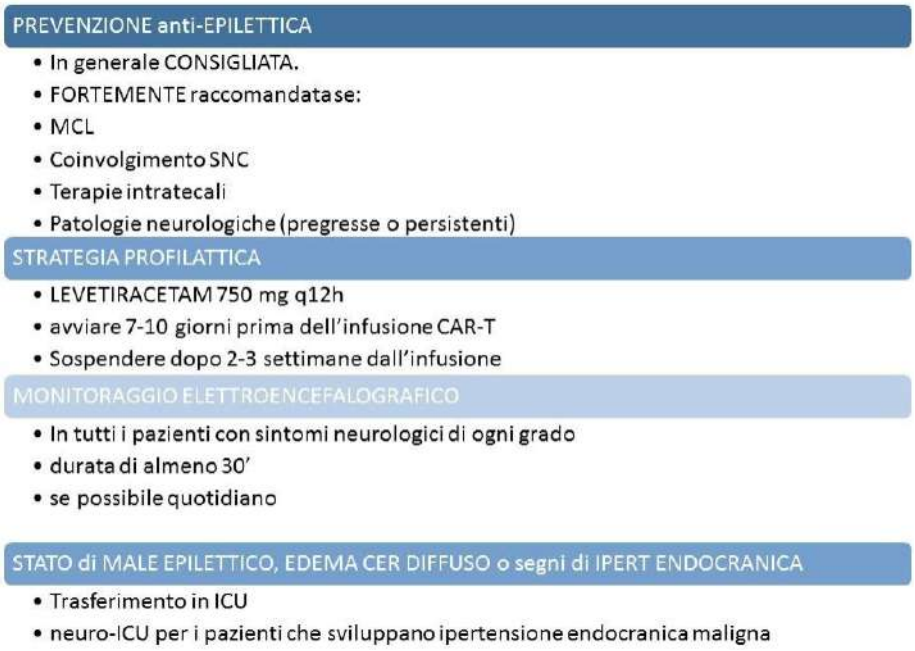


Figura 6. Prevenzione e gestione dell'epilessia.

Raccomandazioni Formali

QUESITO 1.1.A

È raccomandata una terapia con CD19 CAR-T per i pazienti adulti con DLBCL, tFL, PMBCL, tMZL recidivati/refrattari dopo due linee di terapia precedente al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

RACCOMANDAZIONE 1.1.A

La terapia con CAR-T anti-CD19 nei pazienti con DLBCL (incluso HGBCL), PMBCL, tFL, tMZL recidivati/refrattari dopo due linee di trattamento sistemico è fortemente raccomandata.

(raccomandazione FORTE basata su evidenze di bassa qualità)

QUESITO 1.1.B

È raccomandata una terapia con CD19 CAR-T per i pazienti adulti con MCL recidivati/refrattari dopo due linee di terapia precedente al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS,neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

RACCOMANDAZIONE 1.1.B

La terapia con CAR-T anti-CD19 nei pazienti con MCL recidivati/refrattari dopo due linee di trattamento sistemico (inclusi gli inibitori di BTK) è fortemente raccomandata.

(raccomandazione FORTE basata su evidenze di bassa qualità)

Commento

La terapia con cellule CAR-T deve essere indicata ed eseguita da un team di esperti, con esperienza clinica tale che consenta di distinguere i migliori candidati dopo un'attenta valutazione del rapporto tra rischi del trattamento e benefici clinici attesi.

Indicazioni di Buona Pratica Clinica e Raccomandazioni per la Ricerca

QUESITO 1.2.A

Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e con pregresso coinvolgimento linfomatoso del sistema nervoso centrale è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 1.2.A

I pazienti con linfomi B aggressivi e candidati a terapia cellulare con CAR-T e pregressa localizzazione del sistema nervoso centrale (SNC) (non attiva al momento dello screening/linfocitoaferesi^) non devono essere esclusi da questa terapia cellulare in quanto la tossicità neurologica aggiuntiva attesa è comunque limitata e inferiore ai rischi della progressione non controllata del linfoma.

Commento

Il numero di pazienti con coinvolgimento diffuso del SNC e trattati con cellule CAR-T è insufficiente per raccomandare il loro utilizzo in questo sottogruppo di pazienti.

I pochi studi retrospettivi disponibili segnalano una tollerabilità e un'efficacia della terapia con CAR-T simile nei pazienti con e senza disseminazione nel SNC.

QUESITO 1.2.B

Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e pregressi eventi tromboembolici è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA 1.2.B

Non ci sono dati specifici sulla sicurezza della procedura che consentano di raccomandare la terapia con CAR-T nei pazienti che hanno riportato un evento trombotico recente.

Commento

L'insorgenza di complicanze trombotiche post-procedura non risulta strettamente dipendente dalla storia di eventi trombotici pregressi mentre risulta temporalmente associata alla sospensione della profilassi e alla risposta citochinica. Pertanto non è possibile raccomandare contro la terapia con CAR-T nei pazienti con un episodio trombotico non recente e in profilassi per le recidive.§

§ La rimborsabilità è attualmente esclusa per i "Pazienti con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi"

QUESITO 1.2.C

Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e una documentata sindrome mielodisplastica è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 1.2.C

In caso di documentata sindrome mielodisplastica la terapia con CAR-T va valutata caso per caso, in base al rischio di tossicità e di evolutività, in quanto la patologia mieloide non viene eradicata dai linfociti CAR.

Remark

Tutti i pazienti con citopenie non spiegate prima della linfocitoaferesi necessitano di uno studio midollare (aspirato e biopsia): nel caso in cui venga riscontrata morfologicamente displasia, vanno avviati ad uno studio cariotipico e molecolare con pannello NGS mieloide.

QUESITO 1.2.D

Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e un alterato performance status a è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 1.2.D

I pazienti con linfomi B aggressivi recidivati/refrattari e potenzialmente candidabili a terapia con CAR-T ma con una performance status deteriorato (ECOG PS ≥2) allo screening andrebbero esclusi dalla procedura di linfocitoaferesi, anche nel caso in cui tale deterioramento sia imputabile unicamente alla patologia linfomatosa: gli esiti attesi dopo l'infusione di CAR-T risultano infatti nettamente inferiori e la tossicità attesa superiore in questi soggetti.

Commento

In pazienti selezionati, nei quali si assista ad un miglioramento della performance status dopo un'ulteriore linea di terapia, l'indicazione alle CAR-T può essere riconsiderata.

QUESITO 1.2.E

Nei pazienti anziani con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 1.2.E

I pazienti anziani con linfomi B aggressivi recidivati/refrattari possono ricevere terapia con CAR-T se valutati "fit".

I pazienti anziani possono ricevere terapia con CAR-T anche se giudicati "unfit" solo per età (casi selezionati) secondo scale geriatriche validate, e se sussistono altre controindicazioni. §

Commento

Nei pazienti anziani candidati a ricevere terapia con CAR-T si suggerisce una scelta personalizzata del prodotto commerciale che tenga in considerazione il profilo di tossicità.

QUESITO 1.3.A

Nei pazienti con linfomi B aggressivi eleggibili a terapia con CAR-T è raccomandata una terapia-ponte al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 1.3.A

Una terapia-ponte dopo la linfocitoaferesi è raccomandata nei pazienti con linfomi B aggressivi candidati a CAR-T in caso di malattia in progressione e alto tumor burden per consentire una potenziale stabilizzazione della malattia nell'intervallo necessario alla produzione delle CAR-T.

I pazienti in progressione con alto tumor burden dopo la terapia-ponte hanno una bassa possibilità di ottenere una risposta alla terapia con CAR-T, tuttavia, non avendo valide alternative terapeutiche, non ci sono elementi sufficienti a sconsigliare l'infusione delle CAR-T in questi pazienti.

QUESITO 1.3.B

Nei pazienti con linfomi B aggressivi e candidati a terapia con CAR-T dopo una terapia-ponte è raccomandata la radioterapia rispetto a terapie non radioterapiche al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 1.3.B

Si raccomanda la scelta di una terapia-ponte breve e con un rapporto tossicità/efficacia ottimale.

Non è possibile raccomandare universalmente la radioterapia rispetto alla terapia sistemica (o combo) come terapia-ponte per l'eterogeneità dei pazienti e della letteratura. Tuttavia, la radioterapia su una massa critica può essere considerata anche nel paziente con malattia sistemica.

Si raccomanda di non impiegare una chemioterapia mieloablativa con trapianto di cellule staminali autologhe come terapia-ponte in pazienti con malattia attiva per l'elevata tossicità infettiva ed ematologica.

Nei pazienti con MCL candidati a CAR-T può essere consigliabile proseguire l'inibitore di BTK in atto come terapia-ponte, qualora la progressione sia a cinetica lenta.

Nei pazienti con PMBCL candidati a CAR-T, data l'evidenza di scarsa attività della chemioterapia, possono essere considerati la radioterapia sul mediastino (se non già eseguita) e le immunoterapie come terapie-ponte.

Commento

Qualora disponibili, possono essere considerate altre terapie biologiche.

^ con Risonanza Magnetica Nucleare negativa per localizzazioni neurassiali e due rachicentesi con citologia negativa per localizzazione meningea.

§La rimborsabilità delle CAR-T per i pazienti con DLBCL/PMBCL/tFL è attualmente limitata ai soggetti con <75 anni.

LEGENDA: * Bridge therapy intesa come terapia anti-linfoma condotta dopo la linfocitoaferesi e prima della linfocitodeplezione

QUESITO 2.1.A

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano CRS di grado 2-4 è raccomandato l'impiego di tocilizumab al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 2.1.A

In ragione del buon rapporto tra benefici e rischi, si raccomanda l'impiego precoce di tocilizumab # (anticorpo monoclonale ridetto contro il recettore dell'interleukina 6) nel trattamento della CRS (grado ≥2), verificando la risposta dopo la seconda somministrazione. **

QUESITO 2.1. B

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano CRS non responsiva a tocilizumab è raccomandato l'impiego di steroidi al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 2.1.B

In ragione del buon rapporto tra benefici e rischi riportato sia da studi prospettici che da ampi studi di registro, si

raccomanda l'impiego dei corticosteroidi (desametazone 10 mg ogni 6-12 ore) nella gestione della CRS che non riporta una pronta risposta alle prime due dosi di tocilizumab.

L'esposizione agli steroidi deve essere limitata nel tempo garantendo una riduzione graduale della dose alla risoluzione della CRS.

QUESITO 2.1.C

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano CRS non responsiva a tocilizumab e a steroidi è raccomandato l'impiego di anakinra al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 2.1.C

In ragione del buon rapporto tra benefici e rischi riportato da una limitata evidenza specifica, ma confermato dal diffuso impiego del farmaco, si raccomanda l'impiego di anakinra # nei pazienti con CRS non responsiva a tocilizumab e a steroidi.

QUESITO 2.2.A

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano contestualmente CRS e neurotossicità è raccomandato l'impiego di siltuximab al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 2.2.A

Il trattamento diretto anti-interleukina 6 con siltuximab # può essere impiegato per il trattamento della CRS in caso di mancata disponibilità di tocilizumab e nei pazienti che non dimostrino una risposta clinica al tocilizumab.

QUESITO 2.2.B

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano neurotossicità è raccomandato l'impiego di desametasone al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata della neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 2.2.B

In ragione dell'efficacia degli steroidi nel limitare la mortalità dell'ICANS e in ragione dell'assenza di alternative terapeutiche valide, un breve trattamento steroideo risulta altamente raccomandato nei pazienti con ICANS grado 2-4.

Il desametazone (10/20 mg ogni 6 ore) è il trattamento di scelta per l'ICANS grado 2-3 mentre il metilprednisolone (1000 mg/die) è preferibile nelle ICANS grado 3-4.

In caso di mancata risposta a 24-48 ore dopo terapia con desametazone è possibile incrementare la dose o passare

a metilprednisolone 1000 mg/die.

La durata del trattamento steroideo va modulata sulla risposta clinica in ragione dell'aumentato rischio infettivo associato al trattamento prolungato.

QUESITO 2.2.C

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano neurotossicità è raccomandato l'impiego di anakinra al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata della neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita) della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.2.C

È raccomandato l'impiego di anakinra # preferibilmente ad alte dosi (8 mg/Kg/die) nei pazienti con ICANS refrattaria agli steroidi (laddove non ci sia stato miglioramento clinico entro le 24-48 ore successive alla somministrazione di steroidi ad alte dosi).

È raccomandato il pronto impiego di anakinra # nei pazienti con ICANS severa alla posologia di ≥ 200 mg/die, in associazione alla terapia steroidea.

La somministrazione pre-emptive di anakinra # (100-200 mg/die) è da considerare per prevenire l'insorgenza di ICANS, soprattutto nei pazienti a maggior rischio di sviluppare ICANS severa.

QUESITO 2.2.D

Nei pazienti con linfomi B aggressivi candidati a terapia con CAR-T è raccomandata la profilassi anti-comizialeal fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (e.g. neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

INDICAZIONE 2.2.D

L'avvio di una profilassi antiepilettica è raccomandato nei pazienti con linfomi B aggressivi ad alto rischio di sviluppare ICANS dopo l'infusione di CAR-T e che già non assumano una terapia antiepilettica efficace, ovvero in pazienti con linfoma a cellule mantellari, con pregresso coinvolgimento del sistema nervoso centrale, con pregresse terapie intratecali, oppure con pregresse o persistenti patologie neurologiche, inclusa l'epilessia o eventi vascolari corticali precedenti.

La profilassi antiepilettica è consigliata a tutti i pazienti con linfomi B aggressivi sottoposti a terapia con CAR-T.

Nei pazienti che non stiano già assumendo una terapia antiepilettica efficace, si raccomanda una profilassi antiepilettica usando come farmaco di prima scelta il levetiracetam perché comporta scarse interazioni farmacologiche, limitati effetti collaterali, e può essere somministrato anche per via parenterale.

La dose iniziale di levetiracetam raccomandata è di 750 mg ogni 12 ore. Ulteriori incrementi dipendono dal livello plasmatico raggiunto prima dell'infusione di CAR-T. La posologia va titolata lentamente e aggiustata in base alla funzione renale.

Si raccomanda di avviare la profilassi anti-epilettica con levetiracetam circa 7-10 giorni prima dell'infusione di

CAR-T al fine di consentire una titolazione lenta e sicura del farmaco. La graduale sospensione del farmaco antiepilettico, dopo consulto neurologico e salvo diverse indicazioni, può essere effettuata dopo 2-3 settimane dall'infusione CAR-T.

QUESITO 2.2.E

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T neurotossicità e ipertensione endocranica è raccomandata un'assistenza specializzata al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non ed esiti desiderati della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.2.E

Nei pazienti con ICANS che sviluppano ipertensione endocranica, oltre all'ottimizzazione della terapia specifica per l'ICANS, sono indicate le procedure comunemente applicate per l'ipertensione endocranica secondaria a traumi o emorragie e che prevedono il monitoraggio della pressione intracranica, l'impiego di diuretici selettivi (acetazolamide), infusioni ipertoniche o iperosmolari, posizionamento della testa del paziente sollevata a 30-45°, sedazione, attento controllo dei parametri vitali (temperatura, pressione arteriosa, emoglobinemia, sodiemia, sO2) in terapia intensiva.

Nei pazienti con ICANS che sviluppano edema cerebrale diffuso o segni clinici di ipertensione endocranica non è opportuna l'applicazione di score di gravità clinica validati in altri setting e indicativi di irreversibilità per decidere il trasferimento in terapia intensiva.

I pazienti che sviluppano ipertensione endocranica maligna (edema cerebrale fulminante) dopo terapia CAR-T vanno gestiti monitorando invasivamente la pressione intracranica e la pressione di perfusione cerebrale e applicando strategie avanzate di monitoraggio (es. posizionamento di reservoir Ommaya).

Per i pazienti che sviluppano ipertensione endocranica maligna (edema cerebrale fulminante) dopo terapia CAR- T è assolutamente indicato prevedere, in accordo con l'intensivista, l'opportunità di un pronto trasferimento in strutture di terapia intensiva in grado di monitorare la pressione endocranica (possibilmente una neurorianimazione) preventivamente identificate sul territorio o all'interno del centro CAR-T.

Si raccomanda che il trattamento della tossicità neurologica delle CAR-T nei pazienti degenti presso le strutture di terapia intensiva sia il più possibile integrato e condiviso con l'ematologo e il neurologo referenti.

QUESITO 2.2.F

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano contestualmente neurotossicità stato epilettico è raccomandato un'assistenza specialistica al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati ed esiti desiderati della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.2.F

La gestione del paziente con ICANS e stato epilettico va condotta con la collaborazione fondamentale degli specialisti neurologi e intensivisti (quando il paziente è trasferito in terapia intensiva) ed in aderenza alle linee-guida italiane per la gestione dello stato epilettico. *

QUESITO 2.2.G

Nei pazienti con linfomi B aggressivi candidati a ricevere (o che hanno ricevuto) terapia con CAR-T è raccomandato eseguire un EEG al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (e.g. neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.2.G

L'evidenza è al momento insufficiente per raccomandare universalmente l'esecuzione di un esame elettroencefalografico basale (durata di almeno di 30') prima dell'infusione di CAR-T a tutti i pazienti ad alto rischio di sviluppare tossicità.

Si raccomanda l'esecuzione di esami EEG seriati a tutti i pazienti che manifestino sintomi neurologici dopo l'infusione di CAR-T a supporto della diagnosi differenziale tra ICANS^ e altre patologie neurologiche (es. metaboliche o infettive) e al fine di documentare la presenza di un eventuale Stato Epilettico non convulsivo.

Nei pazienti con documentata ICANS di grado 1 o superiore, si raccomanda il controllo sistematico frequente (quotidianamente, quando possibile) dell'attività elettroencefalografica con un esame di almeno 30' fino alla risoluzione dell'ICANS stessa.

QUESITO 2.3.A

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che presentano ipogammaglobulinemia severa dopo l'infusione di CAR-T raccomandata l'infusione di immunoglobuline al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (infezioni) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità di vita) della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.3.A

In ragione dell'elevata mortalità associata agli eventi infettivi dopo terapia cellulare con CAR-T e degli scarsi effetti collaterali previsti, si raccomanda il trattamento con immunoglobuline endovenose (IGEV) per i pazienti con livelli serici di immunoglobuline totali inferiori a 4 g/l, indipendentemente dagli eventi infettivi in corso o pregressi.

QUESITO 2.3.B

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che hanno ricevuto terapia con CAR-T è raccomandata una profilassi antiinfettiva (antivirale, antiPJP, antifungina, GCSF) al fine di al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (infezioni) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.3.B

Si raccomanda la profilassi con Aciclovir 800 mg/die in tutti i pazienti dopo terapia cellulare con CAR-T.

Si raccomanda la profilassi delle infezioni da Pneumocistis jarovecii in tutti i pazienti sottoposti a terapia cellulare con CAR-T.

Si raccomanda una particolare attenzione nella profilassi anti-fungina nei pazienti trattati con steroidi.

Si raccomanda di non impiegare fattori di crescita mieloidi a lunga emivita (i.e. Peg-filgrastim) nella neutropenia post-CAR-T.

Non è stato documentato un aumento rilevante delle tossicità o un impatto sull'efficacia della terapia con CAR-T conseguente ad un impiego precoce di G-CSF per neutropenia persistente, pertanto non è possibile formulare raccomandazioni contrarie al suo uso.

QUESITO 2.4

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che hanno sviluppato car-HLH/MAS dopo terapia con CAR-T è raccomandato l'impiego di anakinra al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata della HLH) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.4

Si raccomanda di sospettare precocemente lo sviluppo di car-HLH/MAS, ad esempio nei pazienti con CRS non responsiva al trattamento, e di avviare le indagini atte ad approfondire il sospetto, es. ferritinemia, dosaggio trigliceridi, biopsia e/o aspirato del midollo osseo.

Il forte sospetto di car-HLH/MAS impone il pronto avvio di alte dosi di steroidi e anakinra #, indipendentemente dalla fase di trattamento in corso per eventuali concomitanti CRS e/o ICANS.

QUESITO 2.5

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che presentano citopenie persistenti e/o severe dopo terapia con CAR-T è raccomandata un'indagine estesa volta ad escludere car-HLH/MAS, infezioni e displasie al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata delle complicanze ematologiche) ed esiti desiderati (sopravvivemza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

INDICAZIONE 2.5

I pazienti senza evidenza di residua malattia linfomatosa e con citopenie severe al giorno +30 dopo infusione di CAR-T devono ricevere un work-up esteso volto ad escludere HLH/MAS, infezioni virali o carenzialità.

I pazienti con citopenie persistenti (fenotipo aplastico), prolungate oltre il giorno +90, e non coerenti con la tipologia e il numero di linee di trattamento precedenti, col prodotto cellulare ricevuto e con lo sviluppo di CRS, devono ricevere uno studio istologico e citofluorimetrico del midollo osseo, volto ad escludere la presenza di ipoplasia, displasia o emofagocitosi.

Indicazioni non comprese in AIC (off-label).

** Minicucci F, et al. management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. Epilepsy & Behaviour 2020; 102:106675.* https://www.lice.it/pdf/Position_Paper_%20ITA_vers_28-6-2019_2.pdf

*** A fronte dello sviluppo di febbre vanno comunque avviati esami colturati e trattamenti antibatterici empirici in ragione dell'eveato rischio infettivo anche in assenza di neutropenia.*

^Pur non patognomonici, i segni EEG suggestivi di ICANS da ricercare sono la disorganizzazione del tracciato, il rallentamento del ritmo di fondo dalla fisiologica banda alfa (8-12 Hz) fino a ritmi in banda theta (4-8 Hz) o alla sua scomparsa, la presenza di Intermittent Rhythmic Delta Activity (IRDA) ed in particolare di Frontal IRDA (FIRDA).

QUESITO 3.1.A

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che sono candidati a terapia con CAR-T è raccomandato un wash-out per iptrattamenti farmacologici ? (i.e. bendamustina, checkpoint inhibitor, BTKi, steroidi, rituximab) prima di sottoporre il paziente a linfocitoaferesi al fine di ottimizzare la raccolta aferetica?

INDICAZIONI 3.1.A

Allo scopo di ottimizzare l'efficienza della raccolta di linfociti T autologhi, è consigliabile un intervallo libero da terapie linfocitolitiche (minimo-ideale) prima dell'esecuzione della linfocitoaferesi che varia a seconda della durata dell'effetto linfocitolitico del trattamento stesso.

In particolare, si raccomanda un periodo di wash-out di almeno una settimana per gli steroidi e di almeno 6 mesi per la bendamustina.

QUESITO 3.1.B

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che sono candidati a teraipa con CAR-T è raccomandato stimare i volumi da processare impiegando algoritmi specifici al fine di ottimizzare l'efficienza aferetica?

INDICAZIONI 3.1.B

Al fine di ottimizzare il processo produttivo di cellule CAR-T, si raccomanda di stimare i volumi da processare durante la seduta linfocitoaferetica impiegando algoritmi che considerino la Collection Efficiency (CE%) ottenuta nel 90% delle raccolte della struttura operante, oltre ai linfociti CD3+ circolanti e alle altre variabili cliniche.

Sedute aferetiche addizionali o un prolungamento della seduta aferetica vanno proposte laddove non siano stati raggiunti i target minimi della raccolta, ovvero una quantità di cellule CD3+ totali inferiori a 1x10^9.

QUESITO 3.2

Nei pazienti con linfomi B aggressivi che sviluppano complicanze dopo infusione di CAR-T è raccomandato il trasferimento in Rianimazione al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di

CRS, neurotossicità o altre complicanze) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita)?

INDICAZIONI 3.2

Un trattamento rianimatorio massimale deve essere offerto a tutti i pazienti trattati con CAR-T e che sviluppano tossicità.

Gli score prognostici non devono essere impiegati per giudicare l'appropriatezza del ricovero in Unità di Terapia Intensiva.
In base all'expertise acquisito dal singolo centro e alla disponibilità di risorse (personale infermieristico specializzato, ventilatori, monitor) possono essere considerati per trasferimento in Terapia Intensiva i pazienti che presentano sia CRS che ICANS di grado ≥ 2.

In base all'expertise acquisito dal singolo centro e alla disponibilità di risorse (personale infermieristico specializzato, ventilatori, monitor) possono essere considerati per trasferimento in Terapia Intensiva i pazienti che presentano CRS o ICANS di grado 1-2 ma sono a rischio di rapido deterioramento per carico di malattia, sedi di malattia (a rischio di compressione delle vie aeree, barrage o infiltrazioni vascolari, compressioni o perforazioni viscerali) o concomitante infezione.

Commento

Sulla base delle esperienze riportate in letteratura i criteri più frequentemente impiegati per selezionare i pazienti da avviare all'unità di terapia intensiva sono: a) la presenza di CRS grado 3-4 o ICANS grado 3-4; b) la presenza di car-HLH/MAS clinica; c) la necessità di supporto intensivo delle funzioni vitali (respiratoria, cardiocircolatoria, renale) indipendentemente dal grado di CRS e/o ICANS.

^ con Risonanza Magnetica Nucleare negativa per localizzazioni neurassiali e due rachicentesi con citologia negativa per localizzazione meningea.
§Anakinra e siltuximab non sono rimborsati attualmente per indicazione specifica (CRS, ICANS).

ACRONIMI in Tabella alla fine del documento

INDICE

	pagina
AUTORI	2
FLOW-CHART	3
RACCOMANDAZIONI	6
INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA	7
INTRODUZIONE	19
OBIETTIVI,POPOLAZIONE TARGET E DESTINATARI	21
METODI	23
REVISIONE ESTERNA	26
AGGIORNAMENTO	26
FINANZIAMENTO	26
DISSEMINAZIONE, IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO	26
DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE	27
QUESITI E RACCOMANDAZIONI	
QUESITO 1.1.A	28
QUESITO 1.1.B	41
QUESITO 1.2.A	49
QUESITO 1.2.B	51
QUESITO 1.2.C	53
QUESITO 1.2.D	58
QUESITO 1.2.E	65
QUESITO 1.3.A	72
QUESITO 1.3.B	78
QUESITO 2.1.A	80
QUESITO 2.1.B	85
QUESITO 2.1.C	87
QUESITO 2.2.A	89
QUESITO 2.2.B	92
QUESITO 2.2.C	97
QUESITO 2.2.D	101
QUESITO 2.2.E	105
QUESITO 2.2.F	107
QUESITO 2.2.G	109
QUESITO 2.3.A	112
QUESITO 2.3.B	120
QUESITO 2.4	124
QUESITO 2.5	132
QUESITO 3.1.A	141
QUESITO 3.1.B	143
QUESITO 3.2	151
DISCUSSIONE	158
ACRONIMI	159
APPENDICI	160

Introduzione

I linfomi non-Hodgkin (LNH) rappresentano la neoplasia ematologica più frequente con oltre 13.000 nuove diagnosi/anno (incidenza 16,8-24,2/100.000 abitanti/anno in femmine-maschi) e oltre 3.500 decessi/anno in Italia con una sopravvivenza a 5 anni del 64-67%, ma superiore al 80% nei pazienti che sopravvivono al primo anno dopo la diagnosi.[1] Infatti, le nuove terapie hanno consentito un miglioramento della sopravvivenza a 5-10 anni del 15% negli ultimi 15 anni.[2]

I LNH si distinguono in aggressivi e indolenti sulla base della prognosi e delle caratteristiche cliniche. I LNH aggressivi più frequenti sono i linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL), con un'incidenza riportata in Italia di 6,9/100.000abitanti/anno e oltre 4.500 nuove diagnosi/anno in Italia.[3] In questa categoria epidemiologica risultano anche inclusi i linfomi a grandi–cellule primitivi del mediastino (PMBCL). Tra i linfomi indolenti, i linfomi follicolari (FL) hanno un'incidenza di 2,85 casi/100,000 anno e talora possono evolvere ad una forma aggressiva (tFL). Analogamente i linfomi della zona marginale (MZL) possono trasformarsi in tMZL. Infine, i linfomi a cellule mantellari (MCL) sono più rari, con un'incidenza di 0,72/100.000 casi/anno pari a circa 500 nuove diagnosi/anno in Italia. Tutte queste forme di linfoma hanno un'incidenza molto aumentata negli individui con età >65 anni (20,8/100.000/anno per i DLBCL).

1 I numeri del cancro in Italia. 2020. https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/new_NDC2020-operatori-web.pdf

2 AIRTUM 2017. https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2017/AIRTUM2017_full.pdf

3 AIRTUM rari 206. https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2016/TUMORIRARI/AIRTUM_RARI_S014_haema.pdf.

La sopravvivenza dei LNH è nettamente migliorata, di oltre il 15%, negli ultimi 15 anni grazie all'introduzione di numerose nuove strategie farmacologiche e cellulari[4]: risulta infatti superiore al 80% nei pazienti che sopravvivono nei primi anni dopo la diagnosi.[5] Tuttavia, la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con LNHaggressivi, soprattutto per quelli con caratteristiche biologiche più sfavorevoli, risultano significativamente ridotte,[6,7] e i costi sanitari elevati, nei pazienti che recidivano o sono refrattari a due o più linee di trattamento,[8] che corrispondono al 10-20% del totale. Per questi pazienti sono state sviluppate terapie cellulari con linfociti T autologhi reingegnerizzati ex-vivo in modo da esprimere recettori chimerici che legano specifici antigeni tumorali (CAR-T): tali terapie hanno consentito di garantire la sopravvivenza ad un anno di oltre il 40% dei pazienti con linfomi B aggressivi recidivati/refrattari (R/R).[9] Al momento attuale sono disponibili (rimborsate) presso le strutture sanitarie nazionali tre prodotti commerciali: Axicabtagene ciloleucel, Tisagenlecleucel, Brexucabtagene autoleucel.

4 AIRTUM 2017. https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2017/AIRTUM2017_full.pdf

5 I numeri del cancro in Italia. 2020. https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/new_NDC2020-operatori-web.pdf

6 Hess G, et al. Health-related quality of life data from a phase 3 international, randomized, open-label multicentre study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. Leuk Lymphoma 2017; 58:2824-32.

7 Golicki D et al. EQ-5D-derived health state utilitiy values in hematologic malignancies: a catalog of 796 utilities based on a systematic review. Velue in Health 2020; 23:953-68.

8 Belleudi V, et al. Real world data to identify target population for new CAR-T therapies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2021; 30:78–85.
Heine R, et al. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-Cell therapies for hematological cancers: present and future. HemaSphere 2021;5: e524

Obiettivi, popolazione target e destinatari

Il rapido cambiamento delle terapie disponibili ha reso necessario un altrettanto rapido ed efficiente adattamento delle raccomandazioni per la pratica clinica, in modo da garantire un'adozione appropriata delle nuove tecnologie nel momento in cui si rendono disponibili in Europa e in Italia. Per quanto queste terapie siano attualmente disponibili e rimborsate nelle strutture sanitarie italiane accreditate, la selezione dei pazienti e la gestione delle tossicità correlate alle terapie con CAR-T richiede l'implementazione dettagliata di azioni cliniche preventive e correttive. In particolare, risulta anche necessaria un'opera di adattamento e armonizzazione con le raccomandazioni ematologiche europee.

Obiettivi generali

Le presenti linee-guida hanno l'obiettivo di guidare le istituzioni cliniche nazionali nella gestione dei pazienti con LNH B-cellulari aggressivi candidabili/trattati con cellule CAR-T, in linea con le tecnologie terapeutiche commerciali disponibili in Italia.

Le presenti linee-guida non intendono sovrapporsi, bensì ad armonizzarsi, con le raccomandazioni internazionali già pubblicate, in particolare con le raccomandazioni EHA/EBMT. Pertanto, sono stati volutamente affrontati aspetti che richiedevano un adattamento alla realtà nazionale oppure un aggiornamento dell'evidenza.

Popolazione target

I pazienti oggetto della presente linea-guida sono i pazienti con linfomi B aggressivi (DLBCL, tFL, tMZL, PMBCL, MCL), inclusi i linfomi ad alto grado (HGBCL), recidivati/refrattari (R/R) ad almeno 2 linee di trattamento precedente e pertanto candidabili a terapia con cellule CAR-T CD19 autologhe con i prodotti commerciali attualmente rimborsati dal SSN, ovvero Axicabtagene ciloleucel, Brexucabtagene autoleucel, Tisagenlecleucel.

9 Adeel K, et al. Efficacy and safety of CD22 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in patients with B cell malignancies: a protocol for a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2021; 10:35

Utenti

I destinatari della presente linea-guida sono:

- i medici responsabili della gestione clinica dei pazienti con LNH (ematologi, oncologi, neurologi, intensivisti, trasfusionisti)
- i farmacisti ospedalieri responsabili della richiesta dei prodotti CAR-T commerciali
- le infermiere dedicate alla gestione dei pazienti con linfoma prima e dopo l'infusione di cellule CAR-T
- le associazioni dei pazienti
- le agenzie governative responsabili delle autorizzazioni di nuove tecnologie sanitarie e del loro monitoraggio

I metodi

Non essendo disponibili linee-guida sulla gestione della terapia con CAR-T sviluppate con metodi formali evidence-based e di sufficiente qualità secondo AGREE-II, la presente linea-guida è stata sviluppata de novo, in accordo con il manuale metodologico SIE (CUBE Guidelines) e agli standard GRADE.[10] In particolare, sono state elaborate Raccomandazioni Formali per i quesiti nei quali era ben evidente un comparatore e laddove era disponibile evidenza diretta. Sono state invece elaborate Indicazioni per la Buona Pratica Clinica in riposta ai quesiti ritenuti rilevanti per la pratica clinica con importanti benefici attesi dalla loro implementazione e allorquando fosse disponibile un corpo di evidenza sufficiente ad elaborare un'indicazione chiara e praticabile. Infine, sono state elaborate Raccomandazioni per la Ricerca laddove è stata risocntrata l'assenza di dati sulla sicurezza.

Si sono svolte globalmente 8 riunioni virtuali:

- una riunione per la formazione del Panel degli Esperti (22 febbraio 2022)
- una riunione per la formulazione e selezione dei Quesiti Clinici (18 marzo 2022)
- 6 riunioni operative per la discussione delle raccomandazioni proposte (il 6 luglio 2022, il 12 settembre 2022, il 15 novembre 2022, il 5 dicembre 2022, il 9 gennaio 2023 e il 3 marzo 2023)

Ogni raccomandazione è stata approvata dal 80% dei partecipanti alla riunione virtuale e validata nella versione finale del manoscritto da tutti gli autori.

10 Lofti T et al. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. J Clin Epidemiol 2022;141:161-171.

Gestione dei COI

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue il Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020) che è conforme alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sitohttps://snlg.iss.it. Per la definizione e la procedura dettagliata di gestione dei COI si rimanda all'appendice "Conflitti di interesse". In base alla policy SIE, tutti coloro che sono coinvolti nel processo di sviluppo delle LG sono tenuti a dichiarare tutti i loro interessi rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali), completando un form standardizzato. Il comitato strategico ha esaminato ogni COI in base alla natura, tipologia, relazione specifica con lo scopo di queste LG, valore finanziario, periodo e durata. Se un interesse dichiarato è stato ritenuto potenzialmente un COI, le seguenti misure potevano essere applicate al soggetto portatore del COI:

- partecipazione totale con disclosure pubblica del COI

- esclusione parziale (ad es. esclusione limitata ai lavori relativi al COL dichiarato e/o solo dal processo decisionale ma non dalla discussione)

- esclusione totale dai lavori

La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. I partecipanti alla LG sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI. In base agli interessi dichiarati e riportati sinteticamente in appendice "Conflitti di interesse", i potenziali COI sono stati giudicati minimi o insignificanti senza che siano stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

Nessuno dei partecipanti si è astenuto dalle votazioni non essendo stati giudicati i COI riportati dagli stessi come conflittuali rispetto ai quesiti clinici affrontati.

Interpretazione della gradazione della qualità delle prove

QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possanocambiare la fiducia nella stima dell'effetto

QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È possibile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto.

QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento

QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili.

Interpretazione delle raccomandazioni

Il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) esprime la forza delle raccomandazioni individuando 4 categorie mutuamente esclusive: "forte" e "debole", a favore (positiva) o contro (negativa) l'uso di uno specifico intervento. La forza della raccomandazione riflette la confidenza del panel nel giudicare che, per un particolare intervento, gli effetti benefici superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Raccomandazione forte

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l'intervento raccomandato;

- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglierà diversamente;

- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Raccomandazione condizionale (debole)

- per i clinici: dovrebbero considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;

- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglierà diversamente;

Aspetti medico-legali

Nonostante le premesse, data la peculiarità la novità nel panorama nazionale del sistema GRADE per la formulazione delle LG, sussiste il rischio un travisamento da parte del lettore nell' interpretazione delle raccomandazioni. Questo aspetto è rilevante in caso di utilizzo delle linee guida per contenzioso medico-legale. Viene qui sottolineato che la raccomandazione derivante dall'applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente. Quando c'è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il panel esprime una raccomandazione "condizionale" (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante. In questo senso le raccomandazioni non

possono essere interpretate come “standard terapeutici” nemmeno quando sono classificate “forti” perché anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

Revisione esterna del documento

Sono stati selezionati esperti esterni italiani sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati tre revisori. Una versione draft della LG è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell’interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il team metodologico ha giustificato ogni eventuale disaccordo coni referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Aggiornamento

La Società Italiana di Ematologia e gli Autori della presente linea-guida hanno pianificato un aggiornamento annuale della presente linea-guida, alla luce della rapida evoluzione degli strumenti terapeutici disponibili. In particolare, si prevede per il 2025 l’aggiornamento delle indicazioni relative alle terapie cellulari (CAR-T) e alle terapie di associazioni per i pazienti recidivati-refrattari. In concomitanza con l’aggiornamento della linea-guida verranno inoltre elaborati appropriati “indicatori” per monitorare l’applicazione delle raccomandazioni.

Finanziamento

La Società Italiana di Ematologia ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate un mezzo per migliorare la qualità dell’assistenza sanitaria: costituiscono uno strumento per la pratica clinica basata sull’evidenza e pertanto, quando adottate e utilizzate da professionisti sanitari, sono in grado di ottimizzare la fornitura di assistenza (ad es. il comportamento del medico) e, di conseguenza, anche gli outcome dei pazienti. Tuttavia lo sviluppo di LG non è di per sé sufficiente a garantire una modifica dei comportamenti dei professionisti sanitari che porti a un miglioramento degli outcome, ma sono indispensabili strategie di disseminazione e implementazione delle LG, nonché di monitoraggio, per ottenere un effetto positivo sulla qualità dell’assistenza sanitaria. La disseminazione di queste LG si avvale degli strumenti già disponibili della Società Italiana di che ha supportato e coordinato lo sviluppo di queste LG, tra cui: pubblicazione sul sito SIE (www..it), invio di mail alert ai Soci e non Soci SIE che hanno prestato consenso ad essere informati sulle iniziative legate alla SIE, presentazione e discussione delle LG in occasione di convegni e/o riunioni organizzati o patrocinati dalla SIE. Ai sensi della Legge 24/2017, viene attribuito un valore medico-legale alle LG inserite nel SNLG. Pertanto, l’implementazione di queste LG è raccomandata per ogni

struttura sanitaria coerente con lo scopo di queste LG, nel momento in cui tali LG saranno inserite nel SNLG dopo la valutazione degli standard qualitativi e metodologici. Relativamente al monitoraggio dell'applicazione di questa LG, è possibile utilizzare le decisioni relative a raccomandazioni forti e indicatori di buona pratica clinica come indicatori di monitoraggio considerando un benchmark ≥ 80%; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark ≥ 50%. Eventuali riscontri di indicatori inferiori ai benchmark suggeriti possono costituire motivo per revisione della relativa raccomandazione e/o approfondimento della mancata implementazione.

Dichiarazioni del produttore delle LG

La SIE (Società Italiana di Ematologia) ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit. Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Laddove i farmaci citati non siano autorizzati in commercio con le indicazioni suggerite (uso off-label) è stato apposto un indicatore/legenda specifico (#). Le presenti LG non saranno presentate né pubblicate, né in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete). Inoltre la SIE è disposta a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente a uno o più dei punti sopra delineati.

***Notazioni**:*

Nel corpo del testo sono state adottate le notazioni numeriche statunitensi per i decimali impiegando il punto fermo e non la virgola

Dominio n. 1 Indicazioni e controindicazioni alla terapia con CAR-T

QUESITO 1.1.A: È raccomandata una terapia con CD19 CAR- T per i pazienti adulti con DLBCL, tFL, PMBCL, tMZL recidivati/refrattari dopo due linee di terapia precedente al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

PICO 1.1.A

		Note
POPOLAZIONE	Adulti con DLBCL, HGBCL, tFL o PMBCL recidivati o refrattari dopo almeno 2 linee di terapia	*I criteri di esclusione sono discussi nelle Domande Narrative dedicate*
INTERVENTO	CAR-T anti CD19	*Si intendono Axicabtagene ciloleucel e Tisagenlecleucel Axicabtagene ciloleucel (attualmente rimborsate in Italia)*
COMPARATORE	Migliore terapia disponibile (BAT)	*Include terapie cellulari non CAR-T*
ESITI DESIDERABILI	Sopravvivenza libera da progressione[11] Sopravvivenza globale Qualità della vita	
ESITI non-DESIDERABILI	Sindrome da rilascio citochinico grado 3-4 Neurotossicità (ICANS) grado 3-4	
SETTING	Ospedaliero II livello	
PROSPETTIVA	Singolo paziente	

L'analisi della letteratura ha consentito di identificare e selezionare gerarchicamente 10 meta-analisi, 2 studi di fase II e 2 studi comparativi non prospettici (ZUMA-1, JULIET).[12,13] La tabella 2 riporta i dati derivati dalle meta-analisi identificate: tutte le meta-analisi hanno riportato significativa eterogeneità tra gli studi e alcune hanno anche identificato anche bias di pubblicazioni evidenti in molti sottogruppi (es. Sheng 2020). La meta-analisi di Dolladille et al (2022) è stata esclusa perché includeva pazienti pediatrici e con leucemia linfoblastica acuta, per quanto nel supplemento analizzi separatamente i 1070 linfomi. Abbiamo inoltre escluso la meta-analisi di Luo

11 La PFS a 6 e 12 mesi correla con la OS a 2 anni (R2 > 0.74) e la ORR correla con la PFS a 6 mesi (R2= 0.68) in Li 2023 (ref 20)

2022[12] perché dedicata a citopenie ed epatotossicità e inclusivo di 2004 pazienti da 52 studi ma include pazienti trattati con CAR-T affetti da differenti patologie come leucemia linfoblastica acuta e mieloma multiplo. Infine, sono state escluse le meta-analisi che includevano i pazienti trattati in seconda linea (Messori 2022).[13]

Tabella 1. Esiti dopo CAR-T: studi di fase II registrativi

Studio	Popolazione	CRS grado 3-4	ICANS	ORR (CR)	OS	PFS	Qualità
ZUMA1[14]	101 pazienti (follow-up 5 anni)	11%	64%	83% (58%)	25.8 mesi 42.6% a 5 anni	5.9 mesi	MODERATA

12 Luo W, et al. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2022;22:98.

13 Messori A, et al Chimeric antigen receptor T cells in large B-cell lymphoma: analysis of overall survival based on reconstructed patient-level data. Clin Ther 2022;44: 1626-32.

14 Neelapu SS, et al. 5-Year Follow-up supports curative potential of Axicabtagene ciloleucel in refractory large B-Cell lymphoma (ZUMA-1). Blood 2023 Feb 23: blood.2022018893

JULIET[15]	115 pazienti (follow-up 40 mesi)	23%	20%	53% (39%)	11.1 mesi	2.9 mesi	MODERATA

In assenza di studi comparativi prospettici, è stato condotto lo studio retrospettivo SCHOLAR-1[16] e 2 successivi studi caso-controllo aggiustati con score di propensità sono basati sullo SCHOLAR-1 stesso:

- Gisselbrecht[17] ha condotto un confronto indiretto tra i pazienti ZUMA-1 e SCHOLAR-1 aggiustato per uno score di propensità inclusivo di età, sesso, terapia precedente, refrattarietà, pregresso trapianto autologo e performance status: 412 pazienti SCHOLAR-1 sono stati così confrontati con 101 pazienti ZUMA.1. La ORR e la CR sono risultate nettamente superiori nella coorte ZUMA.1: 83% vs 33% e 57% vs 12%, rispettivamente. Inoltre, la OS mediana è risultata di 16.4 mesi rispetto a 5.4 mesi (HR 0.28; 95% CI 0.15-0.40).

15 Stephen JS, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET):a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021 22:1403-15.

16 Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130:1800-8.

17 Gisselbrecht C, et al. A comparison of one year outcomes in patients with refractory large B cell lymphoma from ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and scholar-1. Br J Haematol 2018;181 (suppl 1): 72-3.

- Lunning 2022[18] ha invece confrontato i pazienti dello studio SCHOLAR-1 con oltre 600 pazienti trattati con Axicabtagene ciloleucelnel registro CIBMTR e ha osservato una netta differenza di sopravvivenza a 12 mesi (28% vs 62%, rispettivamente, HR 0.30; 95% CI 0.24-0.37).

Analogamente, Maziarz 2022[19] ha condotto un confronto indiretto tra R/R DLBCL trattati con Tisagenlecleucel (studio JULIET) e controlli storici (studio CORAL): dopo aggiustamento per lo score di propensità, l'HR per OS con Tisagenlecleucel è risultato 0.60 (0.44-0.77) (ITT) e OS mediana 8.25 vs 4.04-4.86. Inoltre, all'analisi intention-to-treat Tisagenlecleucel l migliora la ORR del 11% (p=0.043).

Abbiamo inoltre identificato 3 studi che hanno attuato un confronto indiretto tra CAR-T e terapie non-CAR-T. Nel primo studio, Hamadani 2022[20] ha analizzato gli esiti di 584 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche (HSCT) o terapia CAR-T (Axicabtagene ciloleucel) dopo fallimento di pregresso ASCT: dopo un anno dalla terapia cellulare, le recidive sono state del 26.4% con HSCT e 39.4% dopo CAR-T, ma la mortalità non-associata a recidiva (NRM) è risultata del 20% rispetto al 4.8% con procedura allogenica rispetto alle CAR-T. Inoltre, la sopravvivenza ad un anno risulta del 73.4% dopo CAR-T rispetto al 65.5% dopo HSCT (88% vs 73% nei pazienti a basso rischio trapiantologico). Il secondo studio[21] è una meta-analisi di 6 coorti di pazienti eleggibili

18 Lunning MA, et al. Outcomes of axicabtagene ciloleucel in comparison with chemoimmunotherapy (CIT) in an elderly population for treatment of relapsed or refractory (r&r) large B-cell lymphoma (LBCL) after two or more lines of prior therapy. Blood 2022 (ASH suppl): abstract 765.

19 Maziarz RT, et al. Indirect comparsion of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2022; 6:2536-47.

20 Hamadani M, et al. Allogeneic transplant and Car-T therapy after autologous transplant failure in DLBCL: a non comparative cohort analysis. Blood Adv 2022;6: 486-94.

21 Kim J, et al. Efficacy of salvage treatments in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma including chimeric antigen receptor T-cell therapy: a systematic review and meta-analysis. Cancer Res Treatment 2023.

al trapianto autologo (17 studi) e 59 coorti (53 studi) di pazienti non eleggibili a trapianto autologo e trattati con CAR-T, trapianto autologo (pazienti eleggibili), chemioterapia standard, polatuzumab-bendamustina-rituximab, tafasitamab, loncastuzimab, ibrutinib, selinexor, lenalidomide. La suddetta meta-analisi non riporta differenze significative (confronti indiretti) nella PFS ad un anno dei pazienti non eleggibili a trapianto autologo e sottoposti a terapia con CAR-T piuttosto che tasafatiamab o polatuzumab. Una PFS mediana superiore a 20 mesi è stata associata ai trattamenti inclusivi di tafasitamab, inotuzumab o cellule staminali autologhe anche in un'altra meta-analisi, tuttavia la comparabilità tra i pazienti arruolati nei vari studi è molto limitata.[22] Infine, uno studio europeo ha confrontato gli esiti dei DLBCL R/R considerati per trapianto allogenico (60 pazienti, 39 pazienti con 2 o più linee precedenti) oppure CAR-T (41 pazienti).[23] La mortalità non correlata a recidiva è risultata, come atteso, nettamente superiore nei trapiantati (21% vs 3%, p=0.04) mentre gli altri esiti sono risultati sovrapponibili, con una tendenza a una maggiore OS nei riceventi le CAR-T.

Non sono stati considerati gli studi di confronto indiretto tra diversi prodotti commerciali in quanto non diretti rispetto al comparatore richiesto dal PICO. Non sono inoltre stati considerati studi comparativi dedicati a pazienti precedentemente trattati con una sola linea di trattamento.

Numerosi studi real-life hanno evidenziato esiti simili sia in termini di sicurezza che di efficacia rispetto agli studi prospettici nonostante meno del 20% dei pazienti trattati nella real-life fossero eleggibili alle CAR-T in base ai criteri ZUMA-1[24]: nel registro francese DESCAR-T (809 pazienti) la PFS ad un anno risulta > 30% e la OS >

---

22 Li T, et al. Quantitative evaluation of therapy options for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a mode-based meta-analysis. Pharmacol Res 2023 Jan; 187:106592.

23 Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. Blood Adv. 2020;4 :6157–68.

24 Behtge WA, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140:349

45%,[25] mentre nel registri CIMBTR (1297 pazienti) la PFS e la OS mediana sono risultate essere 8.6 e 21.8 mesi, rispettivamente.[26]

Tabella 2. Esiti dopo CAR-T: meta-analisi

Studio	N pazienti	CRS	CRS 3-4	ICANS	ORR	CR	PFS/OS	Qualità
Cai 2020[27]	890 (19 studi)	19%		27%				Bassa
Lei 2021[28]	19 studi		26%	37% grado ≥3				Bassa[29]

25 Bachy E, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nature Medicine 2022; 28:2145-54.

26 Jacobson CA, et al. Real-world evidence of Axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B-cell lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 2022; 28:581. e1-8

27 TRM 5.4% [3.9-7.4]

28 Lei W, et al. Treatment-related adverse events of chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. Cancers 2021; 13:3912.

29 Linfomi sono un sottogruppo

Al Mansour 2020[30]	11 studi 421 pazienti		18% (11-27%)	19% (95% CI, 1228%)			58% (95% CI, 4960%) a 12 mesi	Bassa
Meng 2021[31]	33 studi 1352 pazienti		13% (95% CI: 0.09–0.19)	22% (17-27%)				Moderata
	26 studi DLBCL		9% (7-13)	25% (19-31)	70% 63-76%)	50% (45-56%)		Moderata

30 Al-Mansour M, et al. Efficacy and safety of secondgeneration CAR Tcell therapy in diffuse large Bcell lymphoma: A metaanalysis. Molec Clin Oncol 2020; 13:33.

31 Meng J, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol 2021;11: 698607

Sheng 2020[32]	17 studi 280 pazienti adulti	21%		9% (4-14)	63% (41-85%) ^	39% (25-54%) ^		Bassa
Grigor 2019[33]	18 studi (4 NHL)	55%		Neurotox 37%	62% (47-75)	44% (34-55)	Relapse 34% (19-52) OS (5 studi) 57-90%	Bassa[34]
Ernst 2021[35]	5 studi 550 pazienti 11 studi 675 pazienti	42-100%	AE grado 3-4 68-98%		a 6 mesi 30-45%	a 12 mesi 44-75%		Moderata

32 Zheng X-H, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Chinese Medical Journal 2020;133(1):74

34 indirectness

33 Grigor EJM, et al. Risks and Benefits of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transfusion Medicine Reviews 33 (2019) 98–110

35 Ernst M, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory di_use large B-cell lymphoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 9. Art. No.: CD013365.

Zheng 2020[36]	17 studi 280 pazienti		21% (3-39%)	9% (4-14%)	63% (41-85%)	39% (25-54%)		Bassa
Tian 2023[37]	16 studi 3484 pazienti		80% any grade				2anni: 54% OS 42% PFS	Moderata
Ying 2022[38]	26 studi (1687 pazienti)	78%	6% severa	41% (16% severa)	74.0%	48%	PFS mediana 3-8.3 mesi OS mediana 10-23 mesi	

Non sono disponibili dati comparativi relativi alla qualità di vita dei pazienti trattati con CAR-T dopo la seconda linea. Le tossicità specifiche riducono temporaneamente la qualità di vita (EQ5D5L) fino a -0.18 per la neurotossicità grado 3-4 e a -0.23 per la CRS grado 3-4.[39] Tuttavia, a 3-18 mesi la qualità di vita misurata con lo score FACT e SF36 è risultata significativamente migliorata nei pazienti responsivi alla terapia con

36 Zheng X-H, Zhang X-Y, Dong Q-Q, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis Chinese Med J 2020;133:74

37 Tian L, et al. Efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy and autologous stem cell transplant in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. Front Immunol 2023; 13:1041177.

38 Ying Z, et al. Effectiveness and safety of anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory large B-Cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022,13:834113.

39 Howell TA, et al. Health state utilities for adverse events associated with chimeric antigen receptor T-Cell therapy in large B-Cell lymphoma. PharmacoEconomics Open 2022; 6:367-76.

Tisagenlecleucel nello studio JULIET.[40] Globalmente il peggioramento osservato nei primi 30-90 giorni dopo l'infusione viene ampiamente controbilanciato da un miglioramento netto nei mesi successivi, come riportato da una scoping review[41] e da uno studio prospettico di singolo centro (Mayo Clinic).[42] Lo studio prospettico ha arruolato 34 pazienti trattati con CAR-T, 33 pazienti trattati con cellule staminali autologhe e 37 pazienti trattati con cellule staminali allogeniche. Tutti i pazienti hanno riportato un nadir della qualità di vita (FACT-G) dopo 2 settimane dall'infusione nonostante simili valori di qualità di vita basali, ma il declino della qualità di vita è risultato meno marcato dopo CAR-T e la durata del deterioramento è stata più breve rispetto ai riceventi di cellulestaminali sia autologhe che allogeniche con ripristino della qualità di vita basale entro 2 mesi. In particolare a 2 e 4 settimane, la differenza di score FACT-G tra CAR-T e autologo è 9-10 punti (superiore alla differenza minima clinicamente significativa). Tuttavia, lo studio ha arruolato solo 27 pazienti con linfoma di cui 23 trattati con CAR-T ma solo 2 con trapianto autologo e 2 con allogenico. La disabilità neurologica persistente dei pazienti che vanno incontro a neurotossicità è tuttora in fase di studio e il suo impatto sulla qualità di vita a medio e lungo termine non è stimabile. Tuttavia, lo score NEUROQOL valutato dallo studio prospettico della Mayo Clinic fino a 6 mesi è risultato mediamente superiore nei pazienti trattati con CAR-T rispetto a quelli tratti con ASCT e allo SCT.

Limiti delle evidenze PICO 1.1.A

40 Mazars RT, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020; 4:629–37.

41 Efficace F, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in hematologic malignancies and patient-reported Outcomes: a scoping review. HemaSphere 2022; 6:12.

42 Sidana S, et al. Longitudinal patient reported outcomes with CAR-T Cell therapy versus autologous and allogeneic stem cell Transplant. Transplant Cell Ther 2022; 28:473-82.

ESITO	**Disegno degli studi**	**Numerosità e caretteristiche dei pazienti**	**Effetto relativo e incertezza**	**Consistenza degli studi**
SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE	Studi fase 2 e retrospettivi real-life; meta-analisi di studi di fase 2 e retrospettivi; confronti indiretti aggiustati per la propensità	*Numerosità ampia nelle meta-analisi e negli studi real-life, limitata negli studi di fase 2. Pochi bias di selezione nei numerosi studi real-life*	*Effetto talora grande (HR < 0.5)* *Incertezza limitata*	*Elevata*
SOPRAVVIVENZA GLOBALE	Studi fase 2 e retrospettivi real-life; meta-analisi di studi di fase 2 e retrospettivi; confronti indiretti aggiustati per la propensità	*Numerosità ampia nelle meta-analisi e negli studi real-life, limitata negli studi di fase 2. Pochi bias di selezione nei numerosi studi real-life*	*Effetto talora grande (HR < 0.5)* *Incertezza limitata*	*Elevata*
QUALITA' della VITA	Disponibili solo dati limitati forniti per un follow-up breve (spesso non full paper)	*Limitata numerosità dei pazienti arruolati negli studi di fase 2.*	*Manca*	*Non valutabile*
CRS grado 3-4	11 meta-analisi; 2 studi fase e numerosi studi retrospettivi	*Numerosità comulativa elevata, pazienti non selezionati.*	*Manca (evento avverso CART specifico).* *Eterogeneità nel grading della CRS*	*Eterogenea (prodotto-specifica)*
ICANS	11 meta-analisi; 2 studi fase e numerosi studi retrospettivi	*Numerosità comulativa elevat, pazienti non selezionati.*	*Manca (evento avverso CART specifico.* *Eterogeneità nel grading dell'ICANS.)*	*Eterogenea (prodotto-specifica)*

Tabella evidence-to-recommendation PICO 1.1.A

ESITI DESIDERABILI	**Studi**	**CAR-T**	**Comparatore & Effetto Relativo**	**Qualità del corpo dell'evidenza**

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE	2 studi prospettici 4 meta-analisi 4 confronti indiretti aggiustati per propensità	>30% a 12-24 mesi	*<20% a 12 mesi* *HR 0.47-0.60*[43]	*MODERATA*
SOPRAVVIVENZA GLOBALE[44]	2 studi prospettici 4 confronti indiretti aggiustati per propensità 4 meta-analisi	>40% a 12-24 mesi	*<30% a 12 mesi* *HR 0.30- 0.60*	*MODERATA*[45]
QUALITA' della VITA[46]	2 studi prospettici	Riduzione non clinicamente	*Superiore al trapianto autologo*	*BASSA*[47]

43 Stime indirette basata su modelli state-transitioning pubblicati

44 Ernst M, et al. Chimeric antigen receptor (Car) T-cell therapy for people with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9:CD013365

45 I risultati dello studio di fase II sono stati confermati da molte centinaia di pazienti riportati in studi retrospettivi real-life. Per quanto l'effetto relativo rispetto alla BAT sia stato stimato unicamente da confronti indiretti, l'entità dell'effetto e la consistenza e quantità dell'evidenza portano a giudicare il corpo dell'evidenza a supporto di questo outcome come di moderata qualità.

46 Howell TA, et al. Health state utilities for adverse events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. PharmacoEcon Open. 2022; 6:367.

47 Mancano dati comparative non limitati da indirectness e selection bias. Disponibili pochi dati prospettici.

		rilevante di FACT-G.	*nelle prime settimane*	
ESITI NON DESIDERABILI				
CRS grado 3-4	2 studi prospettici 11 meta-analisi	11-22%[48]	*Evento avverso specifico*	*MODERATA*
ICANS	2 studi prospettici 11 meta-analisi	21-64%[49]	*Evento avverso specifico*	*MODERATA*

E' stata formulata una raccomandazione Forte nonostante la qualità del corpo del'evidenza sia da considerare bassa, in ragione della bassa qualità a supporto dell'outcome "qualità di vita". Tale indicazione è stata ottenuta all'unanimità dal Panel dei votanti e motivata dalla situazione "life threatening" in cui versano i pazienti e dall'entità del beneficio clinico atteso negli altri esiti desiderabili.

RACCOMANDAZIONE 1.1.A

La terapia con CAR-T anti-CD19 nei pazienti con DLBCL (incluso HGBCL), PMBCL, tFL, tMZL recidivati/refrattari dopo due linee di trattamento sistemico è fortemente raccomandata.

(raccomandazione FORTE basata su evidenze di bassa qualità)

48 Range dalla meta-analisi Jacobson 2022

49 Range dalla meta-analisi Jacobson 2022

QUESITO 1.1.B: È raccomandata una terapia con CD19 CAR-T per i pazienti adulti con MCL recidivati/refrattari dopo due linee di terapia precedente al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati(sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

PICO 1.1.B

		Note
POPOLAZIONE	Adulti con MCL recidivati o refrattari dopo almeno 2 linee di terapia	*I criteri di esclusione sono discussi nelle Domande Narrative dedicate*
INTERVENTO	Brexucabtagene autoleucel	
COMPARATORE	Migliore terapia alternativa disponibile (BAT)	*Include trapianto di HSC allogeniche*
ESITI DESIDERABILI	Sopravvivenza libera da progressione	

	Sopravvivenza globale Qualità di vita	
ESITI non-DESIDERABILI	Sindrome da rilascio citochinico grado 3-4 Neurotossicità (ICANS) grado 3-4	
SETTING	Ospedaliero II livello	
PROSPETTIVA	Singolo paziente	

I dati iniziali dell'unico studio prospettico di fase II che ha applicato Brexucabtagene autoleucel nei pazienti con linfomi mantellari recidivati refrattari (ZUMA-2) sono stati confermati ad un follow-up di 35.6 mesi.[50] La risposta osservata nei 68 pazienti è stata del 91% (68% CR) con una durata mediana della risposta di 18.2 mesi. La OS e PFS dei pazienti è risultata analogamente di 25.8 mesi e 46.6 mesi, rispettivamente. Studi di real-life hanno confermato ad oggi i risultati dello ZUMA-2.[51, 52]. Lo studio ZUMA-2 ha inoltre riportato il temporaneo declino della qualità di vita (EQ5D) che tuttavia viene ripristinata entro 3 mesi dall'infusione con una porzione di pazienti che ottiene un miglioramento della qualità di vita rispetto al basale entro il sesto mese.[53]

50 Wang M, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol 2022 (ASCO meeting).

51 IacoboniG, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapse

d or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv 2022; 6:3606

52 Jain P, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Real-world experience from the United States lymphoma CAR T consortium. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 16; abstr e19583)

53 Wang M, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020; 382:1331–42.

Gli studi real-life che hanno riportato gli esiti della terapia con Brexucabtagene autoleucel nei pazienti con MCL includono uno studio europeo multicentrico (inclusi i centri italiani) di 39 pazienti:[54] il 27% dei pazienti ha richiesto trasferimento in unità intensiva e il 15% risulta deceduto per complicanze correlate al trattamento; le PFS/OS a 12 mesi sono 50.8%/61.4%. Più ampia è la casistica inglese dell'UK Lymphoma Consortium, che include 167 pazienti infusi: l'8% ha sviluppato CRS grado 3-4 e il 32% neurotossicità grado 3 o superiore con il 20% dei pazienti trasferiti in unità intensiva, ma ottime sopravvivenze a 6 mesi (PFS 63% /OS 85%).

La terapia di confronto include schemi terapeutici basati sulla bendamustina, la lenalidomide o il venetoclax. Uno studio real-life denominato SCHOLAR-2 ha specificatamente analizzato gli esiti dei pazienti che avevano fallito il trattamento con BTK-inibitori: la sopravvivenza mediana dei 149 pazienti riportati da Hess et al., è risultata essere di 0.7 mesi.[55] Un confronto indiretto tra Brexucabtagene autoleucel (pazienti ZUMA-2) e SOC è stato condotto aggiustando la OS per uno score di propensità: l'HR stimato è risultato variare da 0.32 a 0.49 (Hess 2021). [56] Inoltre, la PFS mediana riportata in 36 pazienti refrattari ad ibrutinib e sottoposti a terapia con RBAC è risultata essere di 10.1 mesi .[57]

54 Iacoboni G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv 2022; 12:3606

55 Hess G, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. Br J Haematol 2022 (in press)

56 Hess G, et al. KTE-X19 versus standard of care for relapsed/refractory mantle cell lymphoma previously treated with Bruton Tyrosine Kinase inhibitors: real-world Evidence from Europe. HaemaSphere 2021: P 1751.

57 McCullogh R, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. Br J Haematol 2020; 189:684-8

Limiti delle evidenze PICO 1.1.B

ESITO	**Disegno degli studi**	**Numerosità e caretteristiche dei pazienti**	**Effetto relativo e incertezza**	**Consistenza degli studi**
SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE	Uno studio di fase 2; alcuni studi real-life	*Numerosità moderata; popolazione selezionata*	*Effetto relativo non valutabile.* *Incertezza moderata*	*Buona*
SOPRAVVIVENZA GLOBALE	Uno studio di fase 2; alcuni studi real-life; uno studio di confronto indiretto matched	*Numerosità moderata*	*Effetto relativo grande (confronto indiretto)* *Incertezza moderata*	*Buona*
QUALITA' della VITA	Uno studio di fase 2	*Limitata numerosità dei pazienti, selezionati..*	*Manca*	*Non valutabile*
CRS grado 3-4	Uno studio di fase 2; alcuni studi real-life	*Buona numerosità degli studi real-life.*	*Manca (evento avverso CART specifico).* *Discreta omogeneità nel grading della CRS*	*Buona*
ICANS	Uno studio di fase 2; alcuni studi real-life	*Buona numerosità degli studi real-life.*	*Manca (evento avverso CART specifico).* *Discreta omogeneità nel grading dell'ICANS*	*Buona*

Tabella Evidence-to-Recommendation PICO 1.1.B

ESITI DESIDERABILI	**Studi**	**CAR-T**	**Comparatore & Effetto Relativo**	**Qualità del corpo dell'evidenza**

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE	1 studio di fase 2. Alcuni studi retrospettivi.	52.9% a 24 mesi Mediana 25.8 mesi	*RBAC: 10.1 mesi* *HR: NA*	*BASSA*
SOPRAVVIVENZA GLOBALE	1 studio di fase 2. Alcuni studi retrospettivi.	60.3% a 30 mesi Mediana 46.6 mesi	*Mediana 9.7 mesi* *HR 0.32-0.49*	*MODERATA*
QUALITA' della VITA	1 studio di fase 2	Transitoria riduzione	*NA*	*BASSA*
ESITI NON DESIDERABILI				
CRS grado 3-4	1 studio di fase 2. Alcuni studi retrospettivi.	15%	*Evento avverso specifico*	*MODERATA*
ICANS grado 3-4	1 studio di fase 2. Alcuni studi retrospettivi.	31%	*Evento avverso specifico*	*MODERATA*

Bilancio tra effetti desiderabili e non-desiderabili

Il Panel ha bilanciato gli esiti desiderabili e non-desiderabili sulla scorta di una landmark analysis condotta intervistando 105 pazienti statunitensi e 119 pazienti europei con DLBCL (età 34-76 anni, 74% maschi, 94% in trattamento attivo).[58] In tale studio di discrete choice analysis i pazienti hanno considerato di egual valore un rischio di CRS di grado 3-4 del 13% e un aumento di sopravvivenza ad un anno del 13%. Ugualmente hanno accettato un rischio di ICANS del 28% se la terapia proposta garantiva un miglioramento di sopravvivenza ad un anno del 13%. Un altro studio analogo ma dedicato ai soli ematologi[59] ha ugualmente rilevato l'accettabilità di una terapia CAR-T che garantisse un miglioramento del 15% della OS a 2 anni a fronte di un incremento della CRS grado 3-4 del 20% e/o dell'ICANS del 15%. I 150 medici (US) intervistati con metodologia discrete-choice hanno preferito un prodotto CAR-T che garantisse una sopravvivenza a 12-24 mesi superiore al 50% e una CRS o

58 Birch K, et al. Patient preferences for treatment in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a discrete choice experiment. Future Medicine 2021; 18:2791.

59 Boeri M, et al. CAR-T therapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: physician preferences trading off benefits, risks, and time to infusion. Future Oncology 2021; 17:4697-709

neurotossicità severe inferiore al 15% (Boeri 2022). Nel confronto tra due prodotti commerciali, i medici hanno dichiarato accettabile un prodotto che offrisse un vantaggio di sopravvivenza a 2 anni del 15% superiore, anche a costo di una frequenza di eventi tossici severi (CRS o ICANS) del 20% maggiore. Questi dati sono stati confermati da un altro studio nel quale sono stati invece intervistati 224 pazienti con linfoma (Europa e US) in merito al rapporto tra benefici e rischi delle CAR-T in seconda linea di trattamento. Lo studio ha riportato che la sopravvivenza ad un anno era l'esito più rilevante, seguito dalla frequenza di CRS/ICANS severe. L'analisi dell'accettabilità del trattamento ha stimato che i pazienti richiedevano un aumento della sopravvivenza del 13- 14% per accettare un rischio del 28% di neurotossicità severa e un rischio del 13% di CRS severa.[60]

RACCOMANDAZIONE 1.1.B

La terapia con CAR-T anti-CD19 nei pazienti con MCL recidivati/refrattari dopo due linee di trattamento sistemico (inclusi gli inibitori di BTK) è fortemente raccomandata.

(raccomandazione FORTE basata su evidenze di bassa qualità)

È stata formulata una raccomandazione Forte nonostante la qualità del corpo del'evidenza sia da considerare bassa, in ragione della bassa qualità a supporto dell'outcome "qualità di vita". Tale indicazione è stata ottenuta all'unanimità dal Panel dei votanti e motivata dalla situazione "life threatening" in cui versano i pazienti e dall'entità del beneficio clinico atteso negli altri esiti desiderabili.

Impatto economico della terapia con CAR-T

Numerose valutazioni farmaco-economiche sono state condotte soprattutto nel contesto sanitario statunitense e volte a considerare l'impatto di costo- efficacia e l'impatto sul budget derivante dall'introduzione delle terapie con

60 Birch K, et al. Patient preferences for treatment in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma a discrete choice experiment. Future Oncol. 2022; 18:2791.

CAR-T CD19+ nella cura dei linfomi R/R. [61,62,63] Tali valutazioni hanno richiesto il supporto di modelli decisionali solitamente time-partitioned che hanno confrontato la sopravvivenza, gli eventi, la qualità di vita e i costi sanitari per coorti di pazienti dei quali viene simulato il trattamento con CAR-T piuttosto che con terapie standard non-CAR-T. I dati numerici impiegati dai modelli derivano dagli studi clinici pubblicati e dai costi unitari delle risorse sanitarie specifici per il contesto analizzato e quindi variabili nei vari paesi. Le valutazioni economiche condotte nella prospettiva del Sistema Sanitario Italiano dalle company produttrici di Axicabtagene ciloleucel,[64] Tisagenleceleucel e Brexucabtagene autoleucel sono state sottoposte a revisione critica da parte dell'Agenzia Regolatoria del Farmaco e i risultati delle valutazioni pubblicati sul portale dell'Agenzia stessa.[65] I

61 Fiorenza S, et al. Valuing chimeric antigen receptor T-cell therapy: current evidence, uncertainties, and payment implications. J Clin Oncol 2020; 38:359-66
Petrou, P. Is it a Chimera? A systematic review of the economic evaluations of CAR-T cell therapy. Expert Rev. Pharm. Outcomes Res 2019; 19:529–36.
Simons CL, et al. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. J Med Econ 2021; 24:421–31.
Joyner C, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma: no impact of site of care. Adv Ther 2022;39:3560-77.
Liu R, et al. Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. J Med Econ 2021;24:458-68.

62 Hernandez I, et al. Total costs of chimeric antigen receptor T-Cell immunotherapy. JAMA Oncol 2018; 4:994-6.

63 Lyman GH, et al. Economic evaluation of chimeric antigen receptor T-cell therapy by site of care among patients with relapsed or refractory large b-cell lymphoma. JAMA Netw Open 2020;3: e202072.

64 Marchetti M, Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Italy. Blood 2018;132 (supplement 1): 4779.

65 https://www.aifa.gov.it/en/report-tecnico-scientifici

prodotti commerciali disponibili sono associati con un impatto economico rilevante sul sistema sanitario nazionale, ma il costo per anno di vita salvato (aggiustato per la qualità di vita e attualizzato con sconto degli anni di vita futuri) risulta del tutto sovrapponibile alla maggioranza delle terapie anti-neoplastiche attualmente impiegate nella pratica clinica.

Tabella 3. Impatto economico e costo-efficacia delle CAR-T commerciali in Italia[66]

	Sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita (anni)	**Anni di vita guadagnati**	**Costo incrementale**	**Costo per anno di vita salvato**
Tisagenleceleucel	4.35	2.10	€127 400	€60 680
Axicabtagene ciloelucel	5.58	3.35	€183 243	€54 699
Brexucabtagene autoleucel	5.89	4.75	€313 054	€65 905

66 https://www.aifa.gov.it/en/report-tecnico-scientifici

QUESITO 1. 2. A: Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e con pregresso coinvolgimento linfomatoso del sistema nervoso centrale è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

È stato documentato che solo il 47% dei pazienti con DLBCL recidivato/refrattario dopo 2 linee di terapia precedenti, ed eleggibili a terapia con CAR-T sulla base delle indicazioni EMA per i prodotti commerciali, ha la possibilità di accedere a tali prodotti in base alle clausole di rimborsabilità in Italia e di questi solo un terzo riceve l'infusione delle CAR-T.[67]

Una revisione sistematica di 14 studi focalizzati sul trattamento con CAR-T in pazienti con localizzazioni cerebrali primitive o secondarie di linfoma ha riportato un profilo di tossicità e di efficacia simile a quello ottenutocon lo stesso farmaco in pazienti senza localizzazioni cerebrali.[68] Una successiva revisione sistematica ha analizzato 98 pazienti con localizzazioni secondarie di linfoma al sistema nervoso centrale: l'11% ha sviluppato CRS grado 3-4 e il 48% ICANS (frequenze non dissimili da quelle riportate dallo studio ZUMA-1) e il 47% ha ottenuto una risposta completa (37% risposta mantenuta a 6 mesi). [69]

67 Iommi C, et al. CAR T-Cell therapies in Italy: patient access barriers and recommendations for health system solutions. Front Pharmacol 2022; 13:915342.

68 Asghar N, et al. Chimeric antigen receptor T-Cell (CAR T-Cell) therapy for primary and secondary central nervous system lymphoma: a systematic review of literature. Clin Lymph Myeloma Leukemia 2022; 23:15-21.

69 Cook MR, et al Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. Blood Adv 2023;7:32-9.

Uno studio riportato unicamente in forma di Abstract includeva 28 pazienti con localizzazione cerebrale al momento dell'infusione con CAR-T anti-CD19 trattati in 9 centri tedeschi (Ayuk 2022 ASH)[70] e confrontati con 28 pazienti senza localizzazione cerebrale ma matchati per le altre caratteristiche. La maggioranza dei pazienti con localizzazione cerebrale (86%) ha ricevuto terapia-ponte con radioterapia (3/28), venetoclax/ibrutinib (4/28) e/o terapia intratecale (4/28). I pazienti con localizzazione cerebrale attiva hanno riportato CRS grado 3 nel 21% dei casi e ICANS grado 3-4 in 12%, un tasso di CR del 33% e di PR del 33%, con una PFS mediana di 3.8 mesi (1.1 mesi per quelli con localizzazione meningea). Tossicità grado 5 CTCAE è stata riportata in 3/28 pazienti, fondamentalmente da sepsi in tutti e 3 i casi. In confronto alla popolazione senza localizzazioni cerebrali non sono state osservate differenze significative di tossicità o PFS a 6 e 12 mesi.

Risultati preliminari analoghi sono stati riportati in una coorte prospettica di 9 pazienti con localizzazione cerebrale attiva e trattati con Axicabtagene ciloleucel (Jacobson 2022 ASH).[71] Una meta-analisi di 98 pazienti con localizzazione cerebrale secondaria (malattia attiva nel SNC al momento dell'infusione CAR-T nel 51.8%) ha evidenziato una tossicità della terapia con CAR-T sovrapponibile a quella della popolazione generale con DLBCL sottoposta alla terapia: 11% sviluppano CRS grado 3-4 e 48% ICANS (26% grado 3-4).[72] Anche la porzione di pazienti che ottiene una CR è simile (47%) con persistenza di remissione a 6 mesi nel 37%.

70 Ayuk FA, et al. Real world results of CAR-T cell therapy for large B cell lymphoma with CNS involvement: a GLA/DRST study. Blood 2022;140 (suppl 1): 10394-5

71 Jacobson CA, et al. A Pilot study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) for the treatment of relapsed/refractory primary and secondary central nervous system lymphoma (CNSL). Blood 2022 (suppl): abstract 440

72 Cook MR, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. Blood Adv 2023;7:32.

INDICAZIONE 1.2.A

I pazienti con linfomi B aggressivi e candidati a terapia cellulare con CAR-T e pregressa localizzazione del sistema nervoso centrale (SNC) (non attiva al momento dello screening/linfocitoaferesi^) non devono essere esclusi da questa terapia cellulare in quanto la tossicità neurologica aggiuntiva attesa è comunque limitata e inferiore ai rischi della progressione non controllata del linfoma.

Commento

Il numero di pazienti con coinvolgimento diffuso del SNC e trattati con cellule CAR-T è insufficiente per raccomandare il loro utilizzo in questo sottogruppo di pazienti.

I pochi studi retrospettivi disponibili segnalano una tollerabilità e un'efficacia della terapia con CAR-T simile nei pazienti con e senza disseminazione nel SNC.

QUESITO 1.2.B: Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e pregressi eventi tromboembolici è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Le complicanze trombotiche venose e arteriose sono frequenti nei pazienti con linfoma in trattamento.[73] La revisione sistematica di 87 studi real-life e 125 studi sulla tossicità delle CAR-T e una ricerca mirata EMBASE hanno rilevato 4 studi mirati, nei quali si riporta una frequenza elevata di eventi trombotici nei primi 3 mesi dopo l'infusione (6.2% in Johsrud 2020), con concomitanza di eventi emorragici e trombotici nel 1.5% dei pazienti sottoposti a CAR-T[74], e globalmente una frequenza di eventi emorragici (9.4%) superiore a quella degli eventi

73 Caruso V, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. Blood 2010; 115:5322–8.

74 Johnsrud A, et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv 2021; 5:4465-75.

trombotici. In particolare, la meta-analisi di Luo et al.[75] ha riportato indici di attivazione endoteliale dopo infusione CAR-T in una quota rilevante di pazienti: ipofibrinogenemia nel 13% dei pazienti e allungamento dell'APTT nel 56%: solo il 4-5% dei pazienti evidenzia anomalie coagulative di grado 3-4, ma l'attivazione endoteliale risulta frequente nei pazienti con complicanze emorragiche. Alcuni autori[76] hanno correlato gli eventi trombotici al picco di D-dimero ma non alla CRS o alle anomalie coagulative. Al contrario, gli eventi emorragici risultano particolarmente frequenti nei pazienti con neurotossicità (41% vs 15%, p =0.038) e/o trombosi (50% vs 16%, p=0.03). Nei pazienti in profilassi anticoagulante primaria o secondaria, tuttavia, le complicanze emorragiche non risultano più frequenti.

Pochi studi hanno dettagliato la storia trombotica dei pazienti trattati con CAR-T. Parks riporta 27 pazienti con linfoma di cui il 17% aveva storia di eventi trombotici arteriosi o venosi precedenti:[77] l'11% dei pazienti ha sviluppato eventi trombotici (esclusivamente venosi e quasi esclusivamente asintomatici) dopo l'infusione di CAR-T benché un terzo dei pazienti fosse in profilassi antitrombotica. La maggioranza degli eventi si è sviluppato in una finestra di sospensione della profilassi correlata alla piastrinopenia e solo 1 degli 11 pazienti con complicanze trombotiche aveva una storia di eventi precedenti (e solo 2 avevano anomalie coagulative documentate dopo l'infusione).

---

75 Luo W, et al. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2022;22:98.

76 Johnsrud A, et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv 2021; 5:4465-75.

77 Parks AL, et al. Incidence, management and outcomes of arterial and venous thrombosis after chimeric antigen receptor modified T cells for B cell lymphoma and multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2021; 62: 1003–6.

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA 1.2.B

Non ci sono dati specifici sulla sicurezza della procedura che consentano di raccomandare la terapia con CAR-T nei pazienti che hanno riportato un evento trombotico recente.

Commento

L'insorgenza di complicanze trombotiche post-procedura non risulta strettamente dipendente dalla storia di eventi trombotici pregressi mentre risulta temporalmente associata alla sospensione della profilassi e alla risposta citochinica. Pertanto non è possibile raccomandare contro la terapia con CAR-T nei pazienti con un episodio trombotico non recente e in profilassi per le recidive.§

§ La rimborsabilità è attualmente esclusa per i "Pazienti con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi"

QUESITO 1.2.C: Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e una documentata sindrome mielodisplastica è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotssicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Nel database RAYYAN di 608 record, 86 sono stati selezionati perché riportavano l'insorgenza di citopenie. Inoltre una ricerca allargata di EMBASE (KW: chimeric AND (myelodyspl* or MDS or CHIP)) ha riportato 517 record. Un discreto numero di studi retrospettivi e gli studi di fase 2 registrativi (2 casi nello ZUMA-2 riportati da Wang 2022 ASCO[78]) riportano l'incidenza di mielodisplasie (MDS) nel follow-up dopo l'infusione di CAR-T, ma

78 Wang M, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol 2022 (ASCO meeting).

solo un paio di studi di ampie dimensioni (Jacobson[79], Pasquini 2019[80]) riescono a descrivere l'impatto delle neoplasie mieloidi correlate-a-terapia sulla mortalità tardiva post-CAR-T. Nello specifico, nell'analisi post-marketing statunitense di 295 pazienti Pasquini aveva riportato solo 3 casi di MDS documentata, mentre Jacobson, in una coorte di 1297 pazienti trattati, ha segnalato 15 casi di MDS e 4 casi di sindromi mielodisplastiche/mieloproliferative. Nella casistica riportata da Jacobson[79], è stato inoltre possibile stimare che le neoplasie secondarie rappresentano il 2% delle cause di morte dei pazienti con linfoma sottoposti a terapia con CAR-T, essendo il linfoma stesso la principale cause di decesso.

Benché le citopenie prolungate siano documentate nella maggioranza dei pazienti trattati con CAR-T, solo il 7% dei pazienti che sviluppa citopenie prolungate ha una documentata MDS (Shouse 2020[81]). Pertanto, in accordo con

79 Jacobson CA, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B cell lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 2022; 28:571. e1-8

80 Pasquini MC, et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric receptor (Car) T-cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). Blood 2019;134 (suppl 1).

81 Shouse G, et al. Incidence and causes of prolonged hematologic toxicity after chimeric antigen receptor t cell therapy: a City of Hope (COH) experience. Blood 2020;136(suppl1):40-41.

altre casistiche (Pasquini 2019[82], Logue 2019[83], Cordeiro[84]), l'incidenza di MDS conclamata risulta essere solitamente inferiore al 5% dei pazienti trattati con CAR-T, mentre ipocellularità (Logue 2019, [85]Guidetti[86]) e fibrosi midollari possono risultare presenti in una porzione superiore di individui e l'incidenza cumulativa di neoplasie mieloidi secondarie risulta aumentare fino al 10% a 2 anni dall'infusione nella casistica della Mayo Clinic di 189 pazienti (Alkhateeb[87]). Il precedente trattamento con chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) appare documentato nella storia del 75% dei pazienti che sviluppa MDS dopo CAR-T.

82 Pasquini MC, et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric receptor (Car) T-cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). Blood 2019;134 (suppl 1).

83 Logue JM, et al. Cytopenia following axicabtagene ciloleucel (axi-cel) for refractory large B-cell lymphoma (LBCL). J Clin Oncol 2019;37 (suppl 15).

84 Cordeiro A, et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. Biol Blood Marrow transplant 2020; 26:26-33.

85 Logue JM, et al. Cytopenia following axicabtagene ciloleucel (axi-cel) for refractory large B-cell lymphoma (LBCL). J Clin Oncol 2019;37 (suppl 15).

86 Guidetti A, et al. Long term cytopenia and infections in patients treated with anti-CD19 CAR T-cells: an analysis of bone marrow and clinical risk factors. HemaSphere 2021;5(suppl2):340.

87 Alkhateeb HB, et al. therapy-related myeloid neoplasms following chimeric antigen receptor T-cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. Blood cancer J 2022; 12:113.

I dati sul valore predittivo del NGS pre-CAR-T sono ancora limitati: un'emopoiesi clonale (CHIP con carica allelica >1-5%), in particolare le anomalie di DNMT3A[88] e PPM1D (Miller[89]), sono state evidenziate in oltre il 30% dei pazienti prima dell'infusione di CAR-T (Strati[90], Teipel, [91] Miller[92]), mentre le anomalie di TP53 e cariotipiche si accompagnano alla manifestazione fenotipica di MDS/AML (Strati[93], Miller[90]). Globalmente la presenza di mutazioni di TP53 predice lo sviluppo di neoplasie mieloidi secondarie in 3 di 12 pazienti (Miller, 2021). Globalmente, tuttavia, la presenza di CHIP non è stata associata a risposte inferiori alle CAR-T nei 4 studi indicati, e solo in una casistica a incidenza superiore di CRS severa (Miller[94]) mentre la sopravvivenza non è

---

88 Guidetti A, et al. Long term cytopenia and infections in patients treated with anti-CD19 CAR T-cells: an analysis of bone marrow and clinical risk factors. HemaSphere 2021;5(suppl2):340.

89 Miller PG, Sperling AS, Brea EJ, et al. Clonal hematopoiesis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv 2021; 5:2982-6.

90 Strati P, et al. Cytokines associated with prolonged cytopenia after axicabtagene ciloleucel in patients with refractory large B-cell lymphoma. Clin Res 2020;80: 16 suppl.
Strati P, et al. Clinical implications of cytopenias beyond day 30 after axi-cel therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2019;37 suppl 2: 311.

91 Teipel R, et al. Prevalence and variation of CHIP in patients with aggressive lymphomas undergong CD19-directed CAR T-cell treatment. Blood Adv 2022; 6:1941-6.

92 Miller PG, Sperling AS, Brea EJ, et al. Clonal hematopoiesis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv 2021; 5:2982-6.

risultata influenzata se non in positivo (Teipel[95]). I pazienti che sviluppano t-MDS dopo CAR-T hanno spesso citopenie prolungate e una sopravvivenza nettamente inferiore ai pazienti con neoplasie mieloidi secondarie non trattati con CAR-T (Strati[96]).

Non sono disponibili casistiche di pazienti con documentata MDS clinica che siano stati sottoposti a terapia con CAR-T.

INDICAZIONE 1.2.C

In caso di documentata sindrome mielodisplastica la terapia con CAR-T va valutata caso per caso, in base al rischio di tossicità e di evolutività, in quanto la patologia mieloide non viene eradicata dai linfociti CAR.

---

93 Strati P, et al. Cytokines associated with prolonged cytopenia after axicabtagene ciloleucel in patients with refractory large B-cell lymphoma. Clin Res 2020;80: 16 suppl

94 Miller PG, Sperling AS, Brea EJ, et al. Clonal hematopoiesis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv 2021; 5:2982-6.

95 Teipel R, et al. Prevalence and variation of CHIP in patients with aggressive lymphomas undergong CD19-directed CAR T-cell treatment. Blood Adv 2022; 6:1941-6.

96 Strati P, et al. Cytokines associated with prolonged cytopenia after axicabtagene ciloleucel in patients with refractory large B-cell lymphoma. Clin Res 2020;80: 16 suppl.

Remark

Tutti i pazienti con citopenie non spiegate prima della linfocitoaferesi necessitano di uno studio midollare (aspirato e biopsia): nel caso in cui venga riscontrata morfologicamente displasia, vanno avviati ad uno studio cariotipico e molecolare con pannello NGS mieloide.

QUESITO 1.2.D: Nei pazienti con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T e un alterato performance status a è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

La revisione sistematica di 87 studi real-life, 25 studi relativi alla neurotossicità delle CART e 124 studi relativi alle tossicità delle CAR-T e una query specifica EMBASE (125 record totali) hanno selezionato 17 studi real-life condotti in paesi europei o US e riportanti > 50 DLBCL intent-to CAR-T o infusi CAR-T. Solo gli studi che riportavano la numerosità di pazienti con ECOG ≥ 2 sono stati inclusi. La frequenza di pazienti con PS ECOG ≥ 2 nei 4695 pazienti riportati dai 13 studi è di 10.8%. La porzione di pazienti ECOG 2-3 varia dal 4% nelle casistiche più ampie (Locke, Dreger) al 58% nelle casistiche più piccole monocentriche.

Tabella 4. Porzione di pazienti con ECOG ≥2 che hanno ricevuto infusione di CAR-T negli studi real-life pubblicati

Studio	N pazienti	% pazienti ECOG 2-3	Referenza
Awan	145	49%	Awan FT, et al. Identification of barriers of CAR-T utilization in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2021;138 (suppl 19: 1972-
Bachy	809	10-12%	Bachy E, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory

			diffuse large B cell lymphoma. Nature Rev 2022; 28:2145-54
Bastos-Oreiro	255	9%	Bastos-Oreiro M, et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. Front Immunol 2022; 13:855730
Beyar-Katz	60	58%	Beyar-Latz O, et al. Characteristics and recognition of early infections in patients treated with commercial anti-CD19 CAR-t cells. Eur J Haematol 2022,108:52-60
Dreger	312	4%	Dreger P, et al. Late non-relapse mortality (NRM) after standard-of-care (SOC) CAR-T cell therapy for large B-cell lymphoma (LBCL): frequency, causes and risk factors. A GLA/DRST real world analysis. Blood 2021;138(suppl1):1748-

Greenbaum	171	11.7%	Greenbaum U, et al. CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T related toxicity. Blood Adv 2021; 5: 2799-2806.
Iukuridze	280	8.8%	Iukuridze A, et al. Sarcopenia Is a Clinically Relevant and Independent Predictor of Health Outcomes after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Lymphoma. Blood 138 (2021) 2502–2504
Kwon	268	7-9%	Kwon M, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisgenlecleucel for the treatment of relapse or refractory large B-cell lymphoma in the real world setting in Spain. Blood 2021;138 (suppl 1): 1742-

Landsburg	405	19.8%	Landsburg DJ, et al. Real-world efficacy and safety outcomes for patients with relapsed or refractory (R/R) aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma (aBNHL) treated with commercial tisagenlecleucel: update from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. Blood 2021;138(suppl1):429-
Locke	1343	4%	Locke FL, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) for the treatment of large B-cell lymphoma (LBCL): impact of age and specific organ dysfunction. Blood 2021;138 (suppl1): 530-
Ram	41+41	61%	Ram R, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor

			T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphomaabove the age of 70 years. Compared to younger patients- a matched control multiceter study. Haematologica 2022; 107: 1111-8.
Sesques	62	26%	Sesques P, et al. CAR T-cells associated acute toxicity in B-cell non-Hodgkin lymphoma: real-world study from the DESCAR-T registry. HemaSphere 2022;6(suppl3)):228-30.
Shouse	577	10%	Shouse G, et al. A validated composite comorbidity index predicts outcomes of CART-cell therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood Adv 2023 (in press)

Sei dei 124 studi dedicati alle complicanze delle CAR-T hanno considerato il performance status (ECOG ≥ 2) nell'analisi multivariata ma solo 2 hanno analizzato le tossicità come esito, mentre 3 studi hanno rilevato un ruolo predittivo indipendente importante del performance status sulla OS e la PFS:

1) Riedell[97] riporta che ECOG 2-3 sono associati alla neurotossicità severa (OR 5.83 p=0.037);

2) Locke[98] riporta un ORR del 47% con OS mediana di 4 mesi nei pazienti ECOG 2-3 (significativo in multivariata della ORR con OR 0.31);

3) Shouse[99] riporta che ECOG 2-3 predice PFS e OS alla multivariata;

97 Riedell PA, et al. A multicenter analysis of outcomes, toxicities, and patterns of use with commercial axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas. Blood 2021;138(suppl 1):2512-

98 Locke FL, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) for the treatment of large B-cell lymphoma (LBCL): impact of age and specific organ dysfunction. Blood 2021;138 (suppl1): 530-

99 Shouse G, et al. A validated composite comorbidity index predicts outcomes of CART-cell therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood Adv 2023 (in press)

4) Kwon[100] riporta che l'unico predittore indipendente di PFS alla multivariata era ECOG 2-3 alla linfodeplezione (HR 13, p=0.03). l'ECOG predice anche la CRS grado 3-4 (OR 1.5, p=0.03);

5) Bethge[101] sottolinea come tra i fattori predittivi di PFS alla multivariata ci fosse l'ECOG (HR 1.22, p=0.021);

6) Bastos-Oreiro[102] riporta che ECOG 2-4 pre-aferesi predice la sopravvivenza (HR 3.17, p=0.028);

7) Sanderson[103] rileva che già un ECOG > 0 era predittivo di molti outcome in multivariata.

Tra i 110 studi che hanno valutato i fattori predittivi di fallimento di terapia CART, 11 hanno considerato il performance status all'analisi multivariata:

100 Kwon M, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisgenlecleucel for the treatment of relapse or refractory large B-cell lymphoma in the real world setting in Spain. Blood 2021;138 (suppl 1): 1742-

101 Bethge WA, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140:349

102 Bastos-Oreiro M, et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. Front Immunol 2022; 13:855730

103 Sanderson R, et al. Axicabtagene ciloelucel CD19 CAR T-cells for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: real world outcomes, toxicity and predictors of response from a prospective UK cohort. Bone Marrow Transplant 2020; 55:234-5.

- Nelle casistiche riportate da Jodon[104] e da Vercellino[105] non è stato riscontrato un valore predittivo del performance status nei confronti della OS e PFS ad un anno allorquando l'analisi multivariata ha incorporato il burden di malattia (extranodale, volume metabolico di malattia)

- Kittai (2020, nella casistica di 130 pazienti analizzata, riporta che l'ECOG ≥ 2 era associato a PFS e OS inferiori anche in analisi multivariata (HR 1.45)[106]

- Ram (2022) ha confrontato una coorte di pazienti over-70 con una coorte under-70 in uno studio caso-controllo di 82 pazienti di cui il 61% aveva ECOG 2-3: non ha evidenziato l'ECOG come predittivo della OS/PFS in analisi multivariata.[107]

- Zhang (2022) riporta 31 pazienti di età superiore a 65 anni trattati con una CAR-T anti-CD19 accademica: la valutazione comprensiva della fitness (inclusiva di scale geriatriche ADL e IADL e comorbidità) ha consentito di predire puntualmente la sopravvivenza e la tossicità, ma non è chiaro se il valore predittivo sia superiore a quello dell'ECOG solo. [108]

---

104 Jodon G, et al. Clinical and radiographic predictors of progression and survival in relapsed/refractory lymphoma patients receiving CAR-T cell therapy. Blood 2021;138(suppl 1): 3879-

105 Vercellino L, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4:5607-15

106 Kittai AS, et al. Comorbidities predict inferior survival in patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy for diffuse large B cell lymphoma: a multicentre analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2020

107 Ram R, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years. Compared to younger patients- a matched control multiceter study. Haematologica 2022; 107:1111-8

108 Zhang H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma based on the comprehensive geriatric assessment system. Leuk Lymphoma. 2022; 63:353

Per quanto siano evidenti dei limiti nell'analisi dei dati dagli studi suddetti (es. la valutazione del performance status è eterogenea, ovvero allo screening pre-aferesi o alla linfocitodeplezione/infusione), risultano avviati alla procedura di CAR-T una porzione benché minima di pazienti con ECOG ≥ 2 per i quali tuttavia gli esiti previsti sono sostanzialmente inferiori a quelli dei pazienti con performance status non deteriorato.

INDICAZIONE 1.2.D

I pazienti con linfomi B aggressivi recidivati/refrattari e potenzialmente candidabili a terapia con CAR-T ma con una performance status deteriorato (ECOG PS ≥2) allo screening andrebbero esclusi dalla procedura di linfocitoaferesi, anche nel caso in cui tale deterioramento sia imputabile unicamente alla patologia linfomatosa: gli esiti attesi dopo l'infusione di CAR-T risultano infatti nettamente inferiori e la tossicità attesa superiore in questi soggetti.

Commento

In pazienti selezionati, nei quali si assista ad un miglioramento del performance status dopo un'ulteriore linea di terapia, l'indicazione alle CAR-T può essere riconsiderata.

QUESITO 1.2.E: Nei pazienti anziani con linfomi B aggressivi potenzialmente candidati a CAR-T è raccomandata la terapia con CAR-T rispetto alla terapia standard al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

In una revisione di 50 trial clinici dedicati agli adulti trattati con CAR-T, Jaggers ha riportato solo 2 studi che ponevano come limite superiore dell'età di arruolamento i 60 o i 65 anni, mentre la maggioranza (23 studi) ponevano come limite superiore i 70 anni e ben 10 studi ponevano come limite superiore i 78-80-85 anni.[109]

Abbiamo condotto una specifica revisione sistematica di 87 studi real-life, 25 studi relativi alla neurotossicità delle CAR-T e 124 studi relativi alle tossicità delle CAR-T e una query specifica EMBASE (125 record totali) e abbiamo selezionato 19 studi real-life condotti in paesi europei o US e riportanti almeno 100 linfomi trattati con CAR-T indicando il range di età dei pazienti arruolati che sono stati inclusi. Gli studi selezionati hanno arruolato globalmente 6609 pazienti e l'età massima dei pazienti arruolati varia da 64 a 91 anni. Negli studi europei l'età massima varia da 70 (Italia per vincoli di rimborsabilità) a 81 anni (Francia). La media ponderata dell'età massima nei 16 studi indicati è di 83 anni. Solo 2 studi real-world per gli MCL sono stati selezionati: in entrambi l'età massima dei pazienti è di 79 anni. [110]

Tabella 5. Revisione sistematica dell'età massima nei pazienti sottoposti a CAR-T

Studio (primo autore, paese)	**N**	**Età superiore**	**Referenza**
Jacobson, US	1297	91	*Transplantation and Cellular Therapy* 2022 28:9 (581.e1-581.e8)
Bastos-Oreiro, Spagna	226	77	Front Immunol 2022 Jul 12; 13:855730
Kuhnl, UK	300	78	*Br J Haematol*. 2022; 198:492–502.
Batchy, Francia	729	81	Nature Medicine | VOL 28 | October 2022 | 2145–2154
Spaniaart, Olanda	129	79	HemaSphere 2022 6 Supplement 3 (2564-2565
Nizamuddin, US	400	84	Blood 2021 138 Supplement 1 (532-)
Kenzik, US	204	64	Blood 2021 138 Supplement 1 (569-)
Riedell, US	251	89	

109 Jaggers JL, et al. Characterizing inclusion and exclusion criteria in clinical trials for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy among adults with hematologic malignancies. J Geriatric Oncology 2022; 12:235-8

110 Iacoboni G, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Cancer Med 2021; 10:3214-23.
Herbaux C, et al. KTE-X19 in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, a "real-life "study from the DESCAR-T registry nad the LYSA group. Blood 2021; 138:743.

Shouse, US	577	90	Shouse G, et al. Impact of Comorbidities on Outcomes and Toxicity in Patients Treated with CAR T-Cell Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): A Multicenter Rwe Study. Blood 2021,138: 529
Chiappella, Italia	208	70	*Blood* 2021 138 *Supplement 1* (3867-)
Dreger, Germania	312	83	*Blood* 2021 138 *Supplement 1* (1748-)
Sigmund, US	144	85	*Blood* 2021 138 *Supplement 1* (3851-)
Ngu	225	72	*Blood* 2021 138 *Supplement 1* (2499-)
Kwon, Spagna	269	79	*Haematologica* 2023 108:1 (110-121)
Sanderson, US	341	80	*Blood* 2021 138 *Supplement 1* (531-)
Zettler	397	81	*Blood* 2019 134 *Supplement 1* (1951-)
Rubin, US	203	81	*JAMA Neurology* 2020 77:12 (1536-1542
Iukuridze, US	226	84	*Blood 2021; 138:2502*
Greenbaum, US	171	85	*Blood Advances* 2021 5:14 (2799-2806)

Globalmente le CRS grado 3-4 non superano il 10% in nessuna casistica. Una correlazione con l'età >65 anni è stata rilevata per le CRS globali,[111] mentre le tossicità non sono state correlate con l'età come variabile continua nell'analisi di un'ampia casistica US[112] e nell'analisi del database di farmacovigilanza FAERS.[113] Al contrario,

111 Jacobson CA, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B cell lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 2022; 28:571. e1-8.

112 Shouse G, et al. Impact of comorbidities on outcomes and toxicity in patients treated with CAR T-Cell therapy for diffuse large B Cell lymphoma (DLBCL): a multicenter RWE study. Blood 2021,138: 529

113 Zettler ME, et al. Real-world adverse events associated with tisgencleucel in acute lymphoblastic leukemia and large B-cell lymphoma. Blood 2019;136 (suppl) 1: 12-
Zettler ME, et al. Real-world adverse events associated with CART-cell therapy among adults age >=65 years. J Geriatric Oncol 2021; 12:239-42.
Gajra A, et al. Neurological adverse events following CAR-T cell therapy: a real-world analysis of adult patients treated with axicabtagene ciloleucel or tisegenleceleucel. Blood 2019;134 (suppl 1):1952-

risulta più consistente tra gli studi la correlazione tra età anagrafica e neurotossicità: la frequenza di neurotossicità risulta aumentata del 5% per ogni anno di età in una analisi retrospettiva di pazienti trattati con Axicabtagene ciloleucel[114] e risulta incrementata del 70% negli over-65 (Jacobson 2022, Gajra 2019).[115] Inoltre la neurotossicità risulta correlata con l'età negli over-70 (OR 6.10; 1.86-20.0, p=0.003 all'analisi multivariata).[116] Tuttavia la neurotossicità negli anziani over-70 risulta predetta indipendentemente anche dal prodotto cellulare (Axicabtagene ciloleucel OR 4.44) e dalla comorbidità (CIRS >=6 OR 3.92). Inoltre la neurotossicità risulta essere aumentata da altri fattori, quali la sarcopenia (OR 1.9),[117] la presenza di CRS o l'esposizione a tocilizumab. Una recente revisione sistematica della letteratura di 23 studi e 1660 pazienti[118] riporta l'età avanzata correlata con lo sviluppo di ICANS solo in 3/11 studi.[119]

114 Rubin DB, et al. Clinical predictors of neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-Cell therapy. JAMA Neurol 2020; 77:1536-42.

115 Gajra A, et al. Neurological adverse events following CAR-T cell therapy: a real-world analysis of adult patients treated with axicabtagene ciloleucel or tisegenleceleucel. Blood 2019;134 (suppl 1):1952-

116 Fitzgerald L, et al. Real world outcome of elderly patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma 8DLBCL) treated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. J Clin Oncol 2020; 38:15

117 Iukurdize A, et al. Sarcopenia is a clinically relevant and independent predictor of health outcomes after chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma. Blood 2021; 138:2502.

118 Grant SJ, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: a systematic review. Transplant Cell Ther 2022;28:294-302.

119 Rubin DB, et al. Clinical predictors of neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-Cell therapy. JAMA Neurol 2020; 77:1536-42.

Per quanto concerne l'efficacia, la CR non viene influenzata dall'età (Jacobson 2022[120]) come anche il vantaggio in CR rispetto alla Best Available Therapy (BAT) (Lunning 2022 ASH[121]) e la OS dipende principalmente alla patologia di base, risultando > 20 mesi anche nelle casistiche US che solitamente riportano età mediane intorno ai 70 anni. Anche il vantaggio di sopravvivenza rispetto alla BAT risulta invariato nei pazienti ≥ 65 anni trattati con Axicabtagene ciloleucel nel registro CIBMTR rispetto ai pazienti del registro SCHOLAR-1, dopo aggiustamento con lo score di propensità (HR 0.32; 95% CI 0.22-0.48) (Lunning 2022 ASH[122]). Uno studio caso-controllo dedicato al confronto tra una coorte di 41 pazienti anziani rispetto a 41 pazienti non-anziani e trattati con CAR-T per DLBCL ha evidenziato che la sopravvivenza a 1 anno risultava simile (60% vs 53%, rispettivamente, p =0.79) senza un impatto dell'età anagrafica all'analisi multivariata. Lo studio non ha riscontrato alcuna differenza nella frequenza di CRS in base all'età e anche la neurotossicità si è sviluppata con frequenze sovrapponibili (27.5% vs 17.1%, p=0.48; grado 3-4 nel 2.5% vs 4.95, p=0.54) e indipendente dalla precedente storia di malattia vascolare o demenza.[123] Infine, in una specifica casistica di 77 pazienti over-70 (range 70-88, mediana 73 anni, 39% over-75, CIRS mediana 8, HCT-CI mediano 2) la OS mediana è risultata essere di 15.5 mesi e la PFS di 12 mesi (follow-

Gajra A, et al. Neurological adverse events following CART-cell therapy: a real-world analysis. Immunother 2020; 12:1077-82.
Lin RJ et al. Impact and safety of chimeric antigen receptor T cell therapy in vulnerable older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Blood 2019;134; suppl 1: 1603-

120 Jacobson CA, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B cell lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 2022,28: 581.e1-8

121 Lunning MA, et al. Outcomes of axicabtagene ciloleucel in comparison with chemoimmunotherapy (CIT) in an elderly population for treatment of relapsed or refractory (r/r) large B-Cell lymphoma (LBCL) after two or more lines of prior therapy. Blood 2022;1408suppl19:1852-5

122 Lunning MA, et al. Outcomes of axicabtagene ciloleucel in comparison with chemoimmunotherapy (CIT) in an elderly population for treatment of relapsed or refractory (r/r) large B-Cell lymphoma (LBCL) after two or more lines of prior therapy. Blood 2022;1408suppl19:1852-5

up mediano di 5.2 mesi) senza differenze significative della PFS tra i pazienti sopra e sotto i 75 anni, ma con una OS mediana significativamente inferiore nei pazienti anziani (7.8 mesi vs non raggiunta; HR 0.46; 0.21-0.98).[124] Nemmeno nella casistica mista europeo-statunitense più ampia disponibile, di oltre 500 pazienti, recentemente riportata (Bucklein, 2022 ASH)[125] si segnala un valore predittivo dell'età sulla PFS. Infine, la sopravvivenza globale dopo CAR-T sta migliorando nel tempo nonostante arruolamento di pazienti sempre più anziani (Shouse, 2023 Blood Adv[126]). Tuttavia, risulta anche strettamente correlata all'età la OS riportata per la SOC.

In merito alla scelta dei prodotti commerciali da impiegare nei pazienti anziani, è stato recentemente riportato da uno studio real-world europeo che prodotti cellulari più efficaci risultano in un beneficio netto di sopravvivenza negli over-70, nonostante la maggiore tossicità.[127] Infatti, uno score di fitness corrispondente ad una buona performance globale è risultato associato ad una sopravvivenza a 18 mesi > 70% rispetto al 40% dei pazienti

123 Ram R, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years. Compared to younger patients- a matched control multiceter study. Haematologica 2022; 107:1111-8.

124 riportata da Fitzerald

125 Bucklein V, et al. Inferior outcomes of EU vs US patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma after CD19 CAR-T cell therapy are impacted by baseline risk factors and CAR product choice. HemaSphere 2022;6 (suppl 3): 2534-5.

126 Shouse G, et al. A validated composite comorbidity index predicts outcomes of CART-cell therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood Adv 2023 (in press)

127 Bachy E, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nature Rev 2022; 28:2145-54

ugualmente anziani ma con fitness ridotta.[128] Nello stesso studio il 21.4% dei pazienti unfit sviluppa CRS severa (vs 5.9% dei pazienti fit), il 7.1% sviluppa ICANS grado 3-4 (0% nei pazienti fit) e il 28.6% sviluppa eventi cardiovascolari di grado 3-4 (0% nei pazienti fit). Pertanto sembra essere più opportuna una scelta di eleggibilità alla CAR-T e al prodotto commerciale più idoneo basata su una valutazione geriatrica che non sull'età anagrafica, come riportato anche da una recente intervista di 311 ematologi statunitensi.[129] Infine, la maggioranza degli algoritmi di selezione centralizzata dei candidati alla terapia con CAR-T (Francia, Austria, Olanda) non includono l'età anagrafica tra i criteri maggiori di selezione.[130] Al contrario un indice di comorbidità predice accuratamente la tossicità e la sopravvivenza dopo CAR-T.[131]

INDICAZIONE 1.2.E

I pazienti anziani con linfomi B aggressivi recidivati/refrattari possono ricevere terapia con CAR-T se valutati "fit".

128 Zhang H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma based on the comprehensive geriatric assessment system. Leuk Lymphoma. 2022; 63:353.

129 Hayden PJ, An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. Curr Res Translat Med 2019 67; 3:79-88

130 Rudzki JD, et al. Stringent nationwide selection criteria for CAR-T cell therapy ensure favourable outcome of patients with LBCL. First data frome the Austrian CAR-T network. Blood 2022;140 (suppl 1):661-663

131 Shouse G, et al. A validated composite comorbidity index predicts outcomes of CART-cell therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood Adv 2023 (in press).

I pazienti anziani possono ricevere terapia con CAR-T anche se giudicati “unfit” solo per età (casi selezionati) secondo scale geriatriche validate, e se sussistono altre controindicazioni. §

Commento

Nei pazienti anziani candidati a ricevere terapia con CAR-T si suggerisce una scelta personalizzata del prodotto commerciale che tenga in considerazione il profilo di tossicità.

QUESITO 1.3. A: Nei pazienti con linfomi B aggressivi eleggibili a terapia con CAR-T è raccomandata una terapia-ponte al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Molti pazienti con linfomi B-aggressivi recidivati/refrattari presentano una malattia in progressione rapida e sintomatica, che richiede una terapia-ponte poiché la progressione stessa potrebbe precludere l’infusione della CAR-T inducendo complicanze o un severo peggioramento della performance status. Inoltre, la riduzione del tumor burden prima dell’infusione di CAR-T può migliorare sia la tossicità che l’efficacia della terapia cellulare stessa.

Abbiamo condotto una revisione sistematica dell’evidenza relativamente alla frequenza di impiego di terapia- ponte nelle varie casistiche internazionali e alle correlazioni rilevate tra l’esposizione alla terapia-ponte e gli esiti della terapia con CAR-T. La revisione della letteratura degli ultimi 3 anni ha individuato 13 studi e 1697 pazienti con linfoma sottoposti a CAR-T e una meta-analisi. La meta-analisi ha raccolto i dati di 2014 pazienti riportati da 24 studi.[132] La meta-analisi riporta una frequenza di risposte alla terapia-ponte nel 88% dei pazienti con risposte complete nel 78%. Tuttavia, la PFS ad un anno risulta inferiore nei pazienti che avevano richiesto una terapia- ponte (PFS HR 1.36 95% CI 1.07-1.69, p = 0.01) con un trend ad una peggiore OS (HR 1.42; 0.99-2.02). Inoltre, le ICANS grado 3-4 sono risultate più frequenti nei pazienti che avevano richiesto una terapia-ponte per malattia ad alto tumor burden (RR 1.43; 1.10-1.87) e le citopenie prolungate sono risultate più frequenti.

Sicuramente tutti gli studi sono concordi nel riportare che la mancata risposta alla terapia-ponte sia un fattore di predizione indipendente della PFS e della OS post-infusione CAR-T (incluso Bucklein, 2022 ASH).

132 Sun Z, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with large B cell lymphoma. Cytotherapy 2022; 24:940-53.

Una revisione sistematica di 25 studi è stata recentemente presentata all'ASH:[133] il 63% dei pazienti infusi con Axicabtagene ciloleucel ha riportato una terapia-ponte nel tempo mediano di attesa di 27.7(US)-40.0 (EU) giorni dalla linfocitoaferesi, mentre l'80% dei pazienti infusi con Tisagenlecleucel ha necessitato di terapia-ponte nell'intervallo di 44(US)-49(EU) giorni di attesa, nonostante il carico di malattia (IPI, malattia bulky) fossero inferiori. L'impiego di terapia-ponte è stato riportato più frequente nei centri europei (83% vs 51%). La chemioterapia è la terapia-ponte impiegata più frequentemente, soprattutto per i pazienti avviati a tisacel. La meta-analisi dei dati provenienti da 6 studi ha concluso che non c'è una relazione statisticamente significativa tra impiego di terapia-ponte e OS (HR 1.20; 95% 0.76-1.89) o PFS (HR 1.28; 95% CI 0.91-1.80), né tra terapia-ponte e CRS severa (OR 0.98; 95% IC 0.54-1.76) o neurotossicità severa (OR 1.36; 95% CI 0.94-1.97). Dal momento che non sono disponibili analisi aggiustate per la propensità a somministrare terapia-ponte, non possono pertanto essere dedotte relazioni negative tra l'esposizione alla terapia ponte e gli esiti dopo CAR-T. La progressione di malattia è la causa del 74% dei decessi dopo infusione di CAR-T (Jacobson[134]).

Non abbiamo rilevato studi comparativi nei quali i pazienti avviati a terapia-ponte e quelli non avviati a terapia-ponte fossero comparabili come caratteristiche cliniche. Tuttavia, sono stati identificati 3 studi che riportavano la numerosità dei pazienti avviati a linfocitoaferesi, la numerosità di pazienti avviati a terapia-ponte e la relativa percentuale di drop-out ovvero di pazienti che non hanno ricevuto l'infusione di CAR-T con le specifiche ragioni cliniche. Nel primo studio[135] 6 di 144 pazienti (4.2%) trattati con terapia-ponte dopo la linfocitoaferesi non procede all'infusione per malattia progressiva. Nel secondo studio[136] la terapia-ponte con polatuzumab non riesce a consentire la reinfusione di CAR-T in 20 di 41 pazienti: la mancata reinfusione per malattia progressiva viene

133 Munoz J, et al. Real-world bridging therapy of patients with relapsed refractory (r/R) large B cell lymphoma (LBCL) treated with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: a systematic review and meta-analysis. Blood 2022 (ASH meeting): abstract n. 2022

134 Jacobson CA, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B cell lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 2022,28: 581.e1-8

135 Ram R, et al. A comprehensive toxicity and efficacy analysis of different bridging therapies prior to anti CD19-CAR-T cell therapy in patients with DLBCL-a national multi-center cohort study. Blood 2021;138(suppl1):1733-

136 Liebers N, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. Blood Adv 2021; 5:2707.

riportata solo nel 15% dei pazienti, ma 5 dei 28 pazienti reinfusi avevano comunque malattia in progressione al momento della reinfusione. Infine, nello studio prospettico nazionale inglese riportato da Kuhn e inclusivo di 371 pazienti,[137] di 12 pazienti non-reinfusi si riporta che 6 erano in progressione e 4 deceduti verosimilmente per cause legate alla progressione del linfoma. Le frequenze di non-infusione in questo studio sono state globalmente l'11% nei pazienti che hanno richiesto unicamente radioterapia come terapia-ponte mentre risultano del 22% in quelli che hanno richiesto chemioterapia e il 33% in chi ha necessitato di chemio-radioterapia-ponte. Considerando che oltre l'80% delle non-infusioni solo legate a progressione non controllata di malattia o decesso verosimilmente correlato alla patologia di base, si può stimare che la terapia-ponte consente ad oltre l'80% dei pazienti di procedere alla reinfusione.

Tabella 6. Revisione sistematica dell'evidenza relativa alla terapia-ponte

Studio	**N pazienti, ter ponte, no ter ponte**	**Terapia ponte impiegata**	**CRS & ICANS**	**Risposta e PFS**	**OS**
Saifi 2022[138]	118, 51, 57	RT 14 (20 Gy), 37 CT	ns & ns	86% 1 yr local control rate	
Nezink 2021 ASH[139]	45, 29, 16	19 RT, 6 CT, 8 CT+RT		2 yr PFS: 47% no bridge, 49% RT, 31% CT	2 yr OS 63% no bridge vs 46% RT vs 34% CT

137 Kuhnl A, et al. Radiotherapy Bridging in Patients With R/R High-Grade Lymphoma Receiving CD19 CAR-T in the UK. International Journal of Radiation Oncology 2021;111(3 suppl): S130

138 Saifi O, et al. Does bridging radiation therapy affect the pattern of failure after CAR T-cell therapy in non-Hodgkin lymphoma? Radiotherapy and Oncology 166 (2022) 171–179

139 Niezink A, et al. Radiotherapy is an excellent bridging strategy in large B-cell lymphoma patients selected for CAR T-cell therapy. Blood 2021;138 (suppl 1):2510-

Silverman 2021[140]	43, 43, 0	RT 27 (30Gy), RT+ CT 16	5% & 9%	ORR 72% CR 60% 51% 6 mo	69% at 6 mo Better with higher RT dose
Ram 2021 ASH[141]	130, 102, 28	78 CT, 11 RT (23 Gy), 22 CT+RT	ns & ns NRM 0%	BT vs no-BT p=0.012 PFS ns	PFS ns
Lufti 2021 ASH[142]	75, 52, 23	CT 28, RT 10	ns & ns	ns	ns
Johnson 2021	236, 92, 144	48 CT 10 RT*	ns & ns	ORR 80% bridge vs 88% (p=0.051) CR 63.4% bridge vs	Bridge associated with worse OS at Cox regression (HR 1.85, p=0.006) confirmed

140 Silverman EA, et al. Five-Year Experience Using Bridging Radiotherapy Prior to Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapies for B-Cell Malignancies at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 2507.

141 Ram R, et al. A Comprehensive Toxicity and Efficacy Analysis of Different Bridging Therapies Prior to Anti CD19-CAR-T Cell Therapy in Patients with DLBCL- a National Multi-Center Cohort Study. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 1733.

142 Lufti F, et al. The Impact of Bridging Therapy Prior to CAR-T Cell Therapy on Clinical Outcomes of Patients with Relapsed Refractory Large B-Cell Lymphoma. Blood (2020) 136 (Supplement 1): 7–8.

ASH[143]				65.7% (ns) Worse PFS of bridge at Cox regression (HR 1.47, p<0.05) not confirmed after adjustment for covariates	after adjusting for covariates (HR 2.23)
Bethge 2021 ASH ***2022 Blood***[144]	356, 178, 76	CT 188, CT 41, RT 30	NRM 7%	30% (52% in responders to BT, 41% in those not bridged, 20% if BT ineffective; P<0.001)	52%
Hubbeling 2021 ASH[145]	35, 35, 0	RT 24, RT+CT 11		68% CR 57% failures (80% in sites active before infusion	
Khurana 2021 ASH[146]	73, 49, 24		ns&ns	25% at 2 yr Median 13.05 vs 2.5 in responders vs non	41% at 2 yr

143 Johnson PC, et al. Association of Bridging Therapy Utilization with Clinical Outcomes in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 4100.

144 Bethge WA, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140:349

145 Hubbeling H, et al. Lesion characteristics and patterns of failure in diffuse large B cell lymphoma patients treated with bridging radiotherapy prior to chimeric antigen receptor T cell therapy. Blood 2021;138 (suppl 1):1429-

146 Khurana A, et al. Response to Bridging Therapy As a Predictor of Outcomes for Chimeric Antigen Receptor Therapy in Large B-Cell Lymphoma. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 3841.

				responders to bridge therapy HR 0.34 for EFS at multivariate analysis	
Kuhln 2021[147]	371	RT 61, RT+CT 15	13% G3-4 TRM 4.6%	Mdn > 11.5 mo 12mo EFS 58%ns	65% Mdn 17,8mo
Nasta 2019 ASH[148]	64, 44,20	RT 10, Moab 11 TKI 3		45% progression (if PD at CART infusion chance of progression after CART was higher)	
Dandapani 2020[149]	82	RT 7	83%RT ns ICANS 50% RT ns	PD 14% RT vs 21% no bridge vs 42% chemo (ns) at 241 d	
Imber 2020 ASH[150]	69, 53, 16	CT 35, RT 11, CT+RT 7	77% 83-88% ns 39% ns but	40% CT vs 56% no bridge o RT+/- CT (trend)	1-yr 66% ns

147 Kuhnl A, et al. Radiotherapy Bridging in Patients With R/R High-Grade Lymphoma Receiving CD19 CAR-T in the UK. International Journal of Radiation Oncology 2021;111(3 suppl): S130

148 Nasta SD, et al. A Characterization of Bridging Therapies Leading up to Commercial CAR T-Cell Therapy. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 4108.

149 Dandapani S, et al. Bridging radiation is an effective strategy to control lymphoma in preparation for CAR-T: a Cyty of Hope experience. Blood 2020; 136(suppl 1): 21.22.)

150 Imber BS, et al. Five-Year Experience Using Bridging Radiotherapy Prior to Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapies for B-Cell Malignancies. Blood (2020) 136 (Supplement 1): 1–2.

		grade >=3 17% in not-bridged vs 80% in RT+/-CT (p=0.11)		

INDICAZIONE 1.3.A

Una terapia-ponte dopo la linfocitoaferesi è raccomandata nei pazienti con linfomi B aggressivi candidati a CAR-T in caso di malattia in progressione e alto tumor burden per consentire una potenziale stabilizzazione della malattia nell'intervallo necessario alla produzione delle CAR-T.

I pazienti in progressione con alto tumor burden dopo la terapia-ponte hanno una bassa possibilità di ottenere una risposta alla terapia con CAR-T, tuttavia, non avendo valide alternative terapeutiche, non ci sono elementi sufficienti a sconsigliare l'infusione delle CAR-T in questi pazienti.

QUESITO 1.3.B: Nei pazienti con linfomi B aggressivi e candidati a terapia con CAR-T dopo una terapia-ponte è raccomandata la radioterapia rispetto a terapie non radioterapiche al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (CRS, neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Le ragioni comunemente impiegate per la scelta della terapia-ponte (da Ram 2021) sono il tumor burden, la fragilità del paziente e la tossicità dei trattamenti precedenti. Infatti, la terapia-ponte risulta complicata da sepsi nel 9% dei pazienti trattati con terapia sistemica. Tuttavia risulta molto difficoltoso comparare le casistiche dei pazienti con malattia localizzata e avviati a RT-ponte rispetto ai pazienti sottoposti a terapia sistemica per un importante bias di selezione (Sun et al., 2022 Cytotherapy). La RT risulta efficace nel campo irradiato con una ORR del 81% (Silverman, 2021) che persiste a 3-24 mesi (Ravella, 2021; Sim 2021), ma sono frequenti (64%) le recidive prima dell'infusione di CAR-T. Nei pazienti con PMBCL, che presentano scarsa chemio-sensibilità, è

inoltre proponibile come ponte una immunoterapia con inibitori dei checkpoint,[151] se non applicata nelle linee di trattamento precedenti.

Tra i criteri che influenzano la scelta di avviare i pazienti ad una terapia-ponte va incluso il tempo di produzione del prodotto CAR-T impiegato e la cinetica di progressione della malattia.

INDICAZIONE 1.3.B

Si raccomanda la scelta di una terapia-ponte breve e con un rapporto tossicità/efficacia ottimale.

Non è possibile raccomandare universalmente la radioterapia rispetto alla terapia sistemica (o combo) come terapia-ponte per l'eterogeneità dei pazienti e della letteratura. Tuttavia, la radioterapia su una massa critica può essere considerata anche nel paziente con malattia sistemica.

Si raccomanda di non impiegare una chemioterapia mieloablativa con trapianto di cellule staminali autologhe come terapia-ponte in pazienti con malattia attiva per l'elevata tossicità infettiva ed ematologica.

Nei pazienti con MCL candidati a CAR-T può essere consigliabile proseguire l'inibitore di BTK in atto come terapia-ponte, qualora la progressione sia a cinetica lenta.

Nei pazienti con PMBCL candidati a CAR-T, data l'evidenza di scarsa attività della chemioterapia, possono essere considerati la radioterapia sul mediastino (se non già eseguita) e le immunoterapie come terapie-ponte.

COMMENTO

Qualora disponibili, possono essere considerate altre terapie biologiche.

^ con Risonanza Magnetica Nucleare negativa per localizzazioni neurassiali e due rachicentesi con citologia negativa per localizzazione meningea.
§La rimborsabilità delle CAR-T per i pazienti con DLBCL/PMBCL/tFL è attualmente limitata ai soggetti con <75 anni.
LEGENDA: * Bridge therapy intesa come terapia anti-linfoma condotta dopo la linfocitoaferesi e prima della linfocitodeplezione

151 Attualmente nivolumab e pembrolizumab sono off-label per questa indicazione.

Dominio n.2 - Gestione delle tossicità

QUESITO 2.1.A: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano CRS di grado 2-4 è raccomandato l'impiego di Tocilizumab al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

La CRS è raramente fatale e non è associata ad esiti peggiorativi dopo l'infusione di CAR-T, ma è associata ad una degenza prolungata e frequentemente si associa allo sviluppo di altre complicanze.[152] Tuttavia, lo sviluppo di febbre dopo l'infusione di CAR-T può essere correlato anche ad infezioni, pertanto sono stati validati score con una buona capacità di discriminazione, come lo score HT10 (sensibilità 80% e specificità 91%).[153]

Allo scopo di limitare la durata e il peggioramento della CRS, nella pratica clinica si impiegano agenti che limitano la cascata citochinica alla base della CRS. Tocilizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina 6 già impiegato per la terapia delle connettiviti e per la CRS dopo trapianto aploidentico.[154] La coorte 4 dello studio ZUMA-1 consentiva l'impiego sia di steroidi che tocilizumab dopo 3 giorni di persistente CRS di grado 1: una porzione limitatissima di pazienti (2% versus 11%) ha sviluppato CRS di

152 Bhaskar S, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy yields similar outcomes in patients with and without cytokine release syndrome. Blood Adv 2023 in press

153 Rejeski S, et al. Distinguishing early infections from CRS with routine and exploratory serum proteomics and the HT10 score following CD19 CAR-T for relapsedrRefractory B-NHL. Blood 2022 (suppl ASH): abstract 3304

154 Yao JM, et al. Tocilizumab for the management of cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic transplant with post-transplant cyclophosphamide-based GvHD prophylaxis. Blood 2022 (suppl ASH): abstract 3374.

grado 3-4 senza una riduzione dell'espansione delle CAR-T[155] o un aumento degli episodi infettivi o di ICANS, come invece evidenziato nella coorte 3,[156] che prevedeva l'impiego profilattico di tocilizumab dal giorno 3 in tutti i pazienti. Nelle casistiche internazionali real-world con CAR-T commerciali, almeno una dose di tocilizumab viene utilizzato nel 20% - 80% dei pazienti con CRS di grado 1 [157] e globalmente in oltre il 40% dei pazienti trattati con Axicabtagene ciloleucel o Tisagencleleucel [158] e in oltre il 70% dei pazienti trattati con Brexucabtagene autoleucel[159]: una revisione sistematica ha raccolto 475 pazienti adulti trattati con inibitori delle interleukine per complicanze di terapia con cellule CAR-T.[160] La coorte più ampia include 89 pazienti trattati con tocilizumab

155 Topp MS, et al. Earlier steroid use with axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL). Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: S101

156 Locke FL, et al. Preliminary results of prophylactic tocilizumab after axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) treatment for patients with refractory, aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Blood 2017;130(Supplement 1):1547.

157 Frigault MJ, et al. Tocilizumab not associated with increased infection risk after CAR T – Implications for COVID- 19? Blood 2020; 136:137–9.
Los-Arcos I, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatricpatients receiving CART-cell therapy: a position paper. Infection. 2021; 49:215–231.
Schuster SJ, et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. Blood Adv 2020; 4:1432–9.

158 Gauthier J, et al. Impact of CD19 CAR T-cell product type on outcomes in relapsed or refractory aggressive B-NHL. Blood 2022; 139:3722.

159 O'Reilly MA, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: real-world outcomes in the United Kingdom. Blood 2022 (suppl ASH): abstract 3347

riportati da Zhu et al:[161] in questo studio l'efficacia della terapia CAR-T non risulta compromessa dall'impiego di tocilizumab (p=0.061), ma il trattamento con tocilizumab condiziona i costi totali della terapia (p=0.04). Inoltre, tocilizumab ha evidenziato la potenzialità di risolvere la CRS solo in circa la metà dei pazienti.[162] Dosi multiple sono spesso necessarie in ragione della produzione esponenziale di IL-6.[163] L'efficacia di tocilizumab aumenta nei pazienti con maggiori livelli serici di IL-6 e quando impiegato già per CRS di grado 2.[164] L'impiego di tocilizumab nei pazienti con CRS di grado 2 ha comportato un aumento del numero mediano di somministrazioni (p=0.025) ma ha garantito esiti clinici sovrapponibili a quelli dei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab più tardi

160 Ferreros P, et al. Interleukin inhibitors in cytokine release syndrome and neurotoxicity secondary to CAR-T therapy. Diseases 2022,10:41.

161 Zhu, F, et al. Factors associated with costs in chimeric antigen receptor T-Cell therapy for patients with relapsed/refractory B-Cell malignancies. Cell Transplant 2020; 29:0963689720919434.

162 Abramson J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396:839–52.

163 Rossi J-F, et al. Optimisation of anti-interleukin- 6 therapy: precision medicine through mathematical modelling. Front Immunol 2022; 13:919489.

164 Zhang Y, et al. Timing of tocilizumab administration under the guidance of IL-6 in CAR-T therapy for R/R acute lymphoblastic leukemia. Front Immunol 2022; 13:914959.

Peaytt R, et al. The impact of early versus late tocilizumab administration in patients with cytokine release syndrome secondary to immune effector cell therapy. J Oncol Pharm Pract 2023;29:45-51.

Banerjee R, et al. Early time-to-tocilizumab after B Cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T celltTherapy in myeloma. Transplant Cell Ther 2021;27:477.e1-

per manifestazioni più lievi.[165] Inoltre, l'impiego di tocilizumab nei pazienti con CRS di grado 2 ha garantito una minore durata della CRS, con una frequenza ridotta sia di infezioni che di neurotossicità in pazienti con ALL. [166] Inoltre, in una survey condotta in 10 centri CAR-T statunitensi è stato riportato un effetto protettivo di tocilizumab sullo sviluppo successivo di ICANS.[167] I dati del registro CIBMTR infatti hanno riportato che tocilizumab risulta efficace nella metà dei pazienti trattati nel migliorare la severità e la durata della CRS, senza un aumento di complicanze infettive o neurologiche nei 166 pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai 266 non trattati con tocilizumab.[168] Infatti anche le limitazioni e i warning FDA per i potenziali rischi infettivi connessi all'impiego di tocilizumab sono stati dal 2021 alleggeriti.

Sono vari gli studi che non hanno evidenziato aumentate tossicità derivanti dall'impiego profilattico del tocilizumab.[169] Nella coorte 6 dello studio ZUMA-1 40 pazienti ricevevano desametazone 10 mg x 3 giorni dal

---

165 Peaytt R, et al. The impact of early versus late tocilizumab administration in patients with cytokine release syndrome secondary to immune effector cell therapy. J Oncol Pharm Practice 2023; 29:45–51

166 Zhang Y, et al. Timing of tocilizumab administration under the guidance of IL-6 in CAR-T therapy for R/R acute lymphoblastic leukemia. Front Immunol 2022; 13:914959.

167 Gutierrez C, et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. J Crit Care 2020;58.58–64.

168 Frigault MJ et al. Tocilizumab not associated with increased infection risk after CAR T-cell therapy: implications for COVID-19? Blood 2020; 136:137.

169 Gardner RA, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. Blood 2019; 134:2149–58.
Kadauke S, Myers RM, Li Y, et al. Risk-adapted preemptive tocilizumab to prevent severe cytokine release syndrome after CTL019 for pediatric B-Cell acute lymphoblastic leukemia: a prospective clinical trial. J Clin Oncol. 2021;39(8):920–930.

giorno dell'infusione di Axicabtagene ciloleucel, oltre ai trattamenti pre-emptive previsti nella coorte 4. Dopo aggiustamento per la propensità, l'incidenza di CRS grado 3-4 è risultata molto rara (0% vs 13%) senza alterazioni dell'espansione delle cellule CAR-T e riduzione della ORR. Di rilievo è la dose cumulativa di steroidi che è risultata paradossalmente inferiore nei pazienti della coorte 6.[170,171] L'impiego profilattico di tocilizumab

(Caimi, 2022)[172] ha inoltre prevenuto lo sviluppo di CRS grado 3-4 in uno studio prospettico di 20 pazienti: solo 10 hanno sviluppato CRS grado 1-2 preservando un'elevata porzione di risposte complete alla terapia (75%) e un'elevata sopravvivenza libera da progressione ad un anno (73%).

Per quanto l'impiego di tocilizumab imponga costi aggiuntivi ai costi sanitari globali della terapia con CAR-T, la limitazione della durata di degenza associata al suo impiego appropriato è stata ritenuta tale da bilanciare in buona parte il costo di acquisizione del farmaco e sicuramente trascurabili rispetto al costo globale della terapia CAR-T.

Sono stati inoltre riconosciuti i limiti attuali di prescrivibilità del tocilizumab, che attualmente in Italia risulta rimborsato in associazione al metotrexate per il trattamento dell'artrite reumatoide recidivata/refrattaria e (l 648/96) per i pazienti con infezione severa da COVID19.

INDICAZIONE 2.1.A

In ragione del buon rapporto tra benefici e rischi, si raccomanda l'impiego precoce di Tocilizumab # (anticorpo monoclonale ridetto contro il recettore dell'interleukina 6) nel trattamento della CRS (grado ≥2), verificando la risposta dopo la seconda somministrazione. **

Topp MS, et al. Earlier steroid use with axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL). Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(3 (Suppl): S101.

170 Oluwole OO, et al. Prophylactic steroid use with Axicabtagene Ciloleucel in patients with relapsed/refractory large B-Cell lymphoma. Transpl Cell Ther 2021;27: S68.

171 Topp MS, et al. Earlier steroid use with axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL). Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(3 (Suppl): S101.

172 Caimi P, et al. Prophylactic Tocilizumab Prior to Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. Front Immunol 2021; 12:745320.

QUESITO 2.1.B: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano CRS non responsiva a Tocilizumab è raccomandato l'impiego di steroidi al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati(severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Una porzione rilevante di pazienti trattati con CAR-T riceve corticosteroidi per la gestione delle complicanze: il registro francese DESCAR riporta l'impiego di steroidi in 272/585 pazienti con CRS (705 pazienti trattati con CAR-T): non viene registrato un impatto negativo sulla PFS o sulla OS della dose cumulativa o la durata di trattamento con tocilizumab o corticosteroidi.[173] Al contrario uno studio retrospettivo statunitense riportava un'associazione significativa tra la dose cumulativa di steroidi e una PFS limitata. Tuttavia, lo studio retrospettivo in questione includeva 100 pazienti trattati con CAR-T commerciali (non specificate) e severamente esposti agli steroidi: il 60% dei pazienti riceve infatti trattamento steroideo in accordo con le raccomandazioni dell'istituzione (MD Anderson Cancer Center), e con una frequenza simile ad altri dati relativi alle prime esperienze negli US soprattutto con Axicabtagene ciloleucel (Jacobson JCO 2020[174]; Nastoupil JCO 2020[175]) ma nettamente inferiore

173 Sesques P, et al. CAR-T cells associated acute toxicity in B-cell non-Hodgkin lymphoma: real-world study from DESCAR registry. HemaSphere 2022;6 suppl 3: 228-30.

174 Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloeucel in the non-trial setting: outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. J Clin Oncol 2020; 38:2095-106.

175 Nastoupil LJ, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloeucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. J Clin Oncol 2020; 38:3119-28.

alla frequenza di esposizione agli steroidi riportata recentemente nel registro DESCAR-T (38%).[176] Inoltre, la coorte 6 del trial registrativo ZUMA-1 ha arruolato 40 pazienti nei quali i corticosteroidi e/o il tocilizumab sono stati introdotti precocemente (desametazone 10 mg dal giorno 0 x 3 giorni totali) per ridurre lo sviluppo di CRS e/o limitarne la severità. La coorte 6 non ha registrato nessun evento di CRS grado 3-4, 2 casi di neurotossicità. L'analisi aggiustata per lo score di propensità (32 pazienti della coorte 6 vs 32 pazienti della coorte 1+2) presentata da Oluwole & coll. ha confermato, dopo un follow-up di 14.9 mesi, nessun impatto sul picco di CAR- T, PFS 61% in entrambe le coorti e ORR 94%.[177] Il registro tedesco (Bethge, 2022)[178] di 312 pazienti riporta come fattori determinanti la NRM dopo CAR-T lo sviluppo di neurotossicità e la mancanza di recupero della conta neutrofilica, essendo entrambi associati a morti infettive, ma non riporta un effetto specifico degli steroidi.

Alla luce dell'evidenza di cui sopra, alcuni autori arrivano a raccomandare l'impiego precoce degli steroidi associati al tocilizumab nei pazienti con CRS precoce (insorgenza con persistenza dei sintomi a 72 ore

---

176 Bachy E, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nature Rev 2022; 28:2145-54.

177 Oluwole OO, et al. Prophylactic corticosteroid use with axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (pts) with relapsed/refractory large B-cell lymphoma (r/r LBCL): one year follow-up of ZUMA-1 cohort 6 8C6). Blood 2021; 138 suppl 1: 2832.

178 Bethge WA, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140:349.

dall'infusione) o CRS di grado 3-5 e come monoterapia senza tocilizumab nei pazienti con CRS di grado 1-2 ma un aumento dell'IL-6 inferiore alle 4 volte rispetto al basale[179] (Porter, 2022).[180]

INDICAZIONE 2.1.B

In ragione del buon rapporto tra benefici e rischi riportato sia da studi prospettici che da ampi studi di registro, si raccomanda l'impiego dei corticosteroidi (desametazone 10 mg ogni 6-12 ore) nella gestione della CRS che non riporta una pronta risposta alle prime due dosi di tocilizumab.

L'esposizione agli steroidi deve essere limitata nel tempo garantendo una riduzione graduale della dose alla risoluzione della CRS.

QUESITO 2.1.C: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano CRS non responsiva a Tocilizumab e a steroidi è raccomandato l'impiego di anakinra al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Anakinra è un antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 a somministrazione sottocutanea ed endovenosa e autorizzato in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide. Il suo impiego sembra potenziare l'espressione

179 Zhang Y, et al. Timing of tocilizumab administration under the guidance of IL-6 in CAR-T therapy for R/R acute lymphoblastic leukemia. Front Immunol 2022; 13:914959.

180 Porter TJ, et al. Hyperinflammatory syndrome resembling haemophagocytic lymphohistiocytosis following axicabtagene ciloleucel and brexucabtagene autoleucel. Br J Haematol 2022; 199:720-7.

di citochine anti–infiammatorie come IL-4 e IL-10, che risultano negativamente correlate con lo sviluppo di CRS, e consentire una migliore espansione delle CAR-T con fenotipo T-regolatorio.[181]

Anakinra viene impiegata nella pratica clinica nei pazienti con CRS refrattaria a tocilizumab e steroidi o ICANS refrattaria agli steroidi. L'US Lymphoma Consortium (Jain, ASCO 2022,[182] Wang, EHA 2022[183]) riporta l'impiego di anakinra nel 16% dei pazienti con MCL dopo infusione di Brexucabtagene autoleucel. Analogamente, il registro UK delle CAR-T riporta l'impiego di anakinra nel 15% dei 261 pazienti: il 10% dei pazienti riceve il farmaco per ICANS severa, il 4% per CRS e il 1% per car-HLH (Sanderson ASH 2021).[184]
Tuttavia un solo studio di fase 1 ne sta testando le potenzialità cliniche in profilassi dopo infusione di Axicabtagene ciloleucel.[185]

181 Yao N, et al. Single-cell RNA study of transcriptional activities associated with Anakinra prophylaxis and axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma. J Immunother Cancer 2022;10 (Supplement 2): A316.

182 Jain P, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantlecell lymphoma: Real-world experience from the UnitedStates lymphoma CAR T consortium. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 16; abstr e19583).

183 Wang ML, et al. Three-year follow-up of outcomes with KTE.X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in ZUMA-2. P1117. EHA library 2022. *HemaSphere* 2022 6 *Supplement 3* (1938-1939).

184 Sanderson R, et al. CART- toxicity management and steroid use in high-grade B-cell lymphoma: impact on real-world survival outcomes in the UK. Blood 2021; 138 (suppl 1): 531.

185 Yao N, et al. Single-cell RNA study of transcriptional activities associated with Anakinra prophylaxis and axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma. J Immunother Cancer 2022;10 (Supplement 2): A316.

INDICAZIONE 2.1.C

In ragione del buon rapporto tra benefici e rischi riportato da una limitata evidenza specifica, ma confermato dal diffuso impiego del farmaco, si raccomanda l'impiego di anakinra # nei pazienti con CRS non responsiva a tocilizumab e a steroidi.

QUESITO 2.2.A: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano contestualmente CRS e neurotossicità è raccomandato l'impiego di siltuximab al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS e neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Tocilizumab ha evidenziato la potenzialità di risolvere la CRS solo in circa la metà dei pazienti. [186] Inoltre, nel contesto specifico della CRS post-CAR-T è stata dimostrata una migliore efficacia di siltuximab rispetto a tocilizumab nel ridurre i livelli serici di IL-6. [187] Più nel dettaglio, siltuximab riduce la concentrazione serica di IL-6 dal 56% al 74%. Pur non disponendo di studi comparativi, limitati confronti tra i pazienti trattati con siltuximab

186 Abramson J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396:839–52.

187 Chen F, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. J Immunol Methods 2016; 434:1–8.

come primo anti-IL-6 non hanno evidenziato esiti differenti rispetto ai pazienti trattati con tocilizumab.[188] Anche nello studio di Abboud & coll si è evidenziato come siltuximab sia risultato utile nel risolvere la CRS dopo trapianto aploidentico anche nei casi severi.[189] La terapia combinata con tocilizumab più siltuximab risulta efficace nella pratica clinica nella maggioranza dei casi di CRS refrattaria.[181,190]

La nostra revisione sistematica dell'evidenza[191] ha consentito di raccogliere i dati di 50 pazienti riportati da 15 studi. Risultano inoltre trattati con siltuximab il 4.4% dei 91 pazienti del CAR-T Consortium e il 55% dei centri CAR-T statunitensi riporta l'impiego abituale di questo farmaco.[192]

188 Patel S, et al. Siltuximab for First-Line Treatment of Cytokine Release Syndrome: A Response to the National Shortage of Tocilizumab. Blood 2022 (abstract ASH): abstract 2221

189 Abboud R, et al. Severe Cytokine- Release Syndrome after T Cell–Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti–IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. Biol. Blood Marrow Transplant 2016; 22: 1851–1860.

190 Abboud R, et al. Severe cytokine-relase syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor trasnplasntation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22:1851-60.

191 Marchetti M, et al. Siltuximab and Anakinra for managing CRS and ICANS: a systematic review of evidence to inform SIES-GITMO-SIDEM guidelines. EBMT 2023 meeting.

192 Gutierrez C, et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. *J. Crit. Care.* 2020; 58:58–64.

La maggioranza dei pazienti riportati dalle casistiche raccolte riceveva siltuximab per CRS refrattaria a tocilizumab o concomitante CRS e ICANS. Tuttavia l'esito della tossicità dopo trattamento con siltuximab viene raramente dettagliato.

Tabella 7. Impiego di siltuximab dopo CAR-T: revisione della letteratura

Auore, anno	Numero pazienti trattati	Riferimento bibliografico
Valade, 2022	9	Valade S, et al. The use of ICU resources in CAR-T cell recipients: a hospital-wide study. Ann Intensive Care 2022;12: 75.
Bellon, 2022	4	Bellon MC, et al. CAR T-cell pediatric patients admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) supportive treatment and outcomes. Pediatric Blood and Cancer 2022;69 (suppl 5): S159-60.
Baltadakis, 2021	1	Baltadakis I, et al. Chimeric antigen receptor t cells for refractory/relapsed diffuse large b cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia: the hellenic real-world experience in adult patients. Blood 2021;138(suppl1):4840.
Gazeau, 2021	8	Gazeau N, et al. Safety and efficacy of two anakinra dose regimens for refractory CRS or Icans after CAR T-cell therapy. Blood 2021;138(suppl 1): 2816.
Caimi, 2021	4	Caimi P, et al. Prophylactic Tocilizumab Prior to Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. Front Immunol 2021; 12:745320.
Romancik, 2021	1	Romancik JT, et al. Analysis of outcomes and predictors of response in patients with relapsed mantle cell lymphoma treated with brexucabtagene autoleucel. Blood 2021; 138(suppl 1): 1756.
Chen, 2016	4	Chen F, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. J Immunol Methods 2016; 434:1–8.
Le Souder, 2021	1	Le Souder C, et al. Safety profile of CAR-t therapy: study of patients treated at the Montpellier University Hospital. Fund Clin Pharmacol 2021;35(suppl 1):73-74 & 191-192.
Iacoboni ,2020	1	Iacoboni G, et al. Real-world evidence of the use of tisagenlecleucel for patients with relapsed/refractory aggressive b-cell lymphomas. The Spanish experience. Bone Marrow Transplant 2020; 55:173-4.
Caimi, 2019	2	Caimi PF, et al. Phase 1 study of on site manufactured anti-CD19 CAR-T cells: responses in subjects with rapidly progressive refractory lymphomas. Blood 2019;134 (suppl 1):4074.
Holtzman, 2022	2	Holtzman NG, et al. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma: predictive biomarkers and clinical outcomes. NueroOncol 2021; 23:112-21.
Abramson	1	Abramson J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with

		relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396: 839–52.
Dourthe, 2019	4	Dourthe M-E, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel (CTL019) in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents and young adults: the French experience. Blood 2019;134 (suppl 1):3876.
Geer ,2022	4	Geer MJ, et al. Use of siltuximab for the treatment of severe immune effect cell neurotoxicity syndrome following chimeric antigenreceptor t-cell therapy: single center case series. Transpl Cell Ther 2022;28(suppl): S176. Asbtract 218.
Narkhede 2023[193]	6 (2 mielomi	Nerkhede M, et al. Interim analysis of investigator-initiated phase 2 trial of siltuximab in treatment of cytokine release syndrome and immune effector cell associated neurotoxicity related to CAR T-cell therapy. Transplant Cell Ther 2023; 29 (suppl): S133.

INDICAZIONE 2.2.A

Il trattamento diretto anti-interleukina 6 con siltuximab # può essere impiegato per il trattamento della CRS in caso di mancata disponibilità di tocilizumab e nei pazienti che non dimostrino una risposta clinica al tocilizumab.

QUESITO 2.2.B: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano neurotossicità è raccomandato l'impiego di desametasone al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata della neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

Gli steroidi risultano impiegati nel 20-60% dei pazienti trattati con CAR-T, principalmente per gestire le tossicità post-infusione, e sono raccomandati in prima linea di trattamento della neurotossicità (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome-ICANS) da tutte le linee-guida nazionali e internazionali, in quanto tocilizumab non passa la barriera emato-encefalica e non è efficace quando la sindrome citochinica determina

193 Narkhede M, Di Stasi A, Bal S, et al. Interim analysis of investigator-initiated phase 2 trial of siltuximab in treatment of cytokine release syndrome and immune effector cell associated neurotoxicity related to CAR T-Cell therapy. Presented at: 2023 Transplantation and Cellular Therapy Meetings. February 15-19, 2023; Orlando, FL. Abstract 165.

sintomatologia neurologica. In una recente revisione sistematica (Grant, 2022[194]) che ha valutato la letteratura disponibile a febbraio 2022, sono stati individuati 9 studi retrospettivi (o analisi post-hoc di pazienti arruolati in studi di fase I/II) che hanno dettagliato la terapia/gestione della neurotossicità e gli steroidi (desametazone o metilprednisolone).

Tabella 8. Revisione sistematica dell'impiego degli steroidi per la gestione della neurotossicità post-CAR-T

Studio	**Pazienti con ICANS**	**Steroidi**	**Esiti**
Karschnia 2019[195]	23 NHL (+2) #12 gr 1-2 #13 gr 3-4	8/12 12/13	I sintomi migliorano in pochi giorni (no dettagli). Mortalità (8/13) solo nei paz con grado 3-4 ICANS Terapia steroidea ≥7 gg non condiziona OS o PFS, mentre durate superiori ai 10 gg limitano OS (p=0.03)
Beuchat 2022[196]	81	#65 (#4 siltux, #2 anakinra)	n/a

194 Grant SJ, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: a systematic review. Transplant Cell Ther 2022; 28: 294-302.

195 Karschnia P, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. Blood 2019; 133: 2212–21.

196 Beuchat I, et al. EEG findings in CAR T-cell-associated neurotoxicity: clinical and radiological correlations. Neuro Oncol 2022; 24: 313–25.

Grana 2020[197]	11 gr 1-2 16 gr 3-4	Durata steroidi mediana di 20 gg nel grado 4	Durata mediana della neurotossicità 7 giorni Latenza tra avvio steroidi e miglioramento clinico mediana 49 ore 4 pazienti refrattari a steroidi trattati con IT MTX Ara c dex) e siltuximab: 2/4 deceduti x infezioni fungine dopo steroidi prolungati
Brown 2021[198]	6	#6 dex	Durata neurotossicità da 24 a 168 ore
Strati 2020[199]	68[200] = 27 gr 1-2 41 gr 3-4	#44 low-dose (dex 10-20 mg q 6h) #12 high-dose (MP 1 gr/die)	Dose mediana Dex per efficacia (da gr 3-4 a gr 1-2) =94 mg (3 giorni) 1 decesso

197 Grana A, et al. Safety of axicabtagene ciloleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2021;21(4):238-45.

198 Brown BD, et al. Immune effector cell associated neurotoxicity (ICANS) in pediatric and young adult patients following chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: can we optimize early diagnosis? Front Oncol 2021; 11: 634445.

199 Strati P, et al. Clinical and radiologic correlates of neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4:3943–51.

200 41% dei pazienti riportano anamnesi di patologie neurologiche o psichiatriche. Il danno neuroassonale precedente e misurabile con i nuovi biomarcatori (catene leggere dei biofilamenti) predice lo sviluppo di ICANS.
Butt OH, et al. Assessment of pretreatment and posttreatment evolution of neurofilament light chain levels in patients who develop immune effector cell-associated neurotoxicity. JAMA Oncol 2022; 8:1652-7.
Schoeberl F, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with the severity of neurotoxicity after CAR T-cell treatment. Blood Adv 2022; 6:3022-6.

Strati 2021[201]	53	Dose mediana 186 mg e durata mediana 9 gg (≥10 gg in 2 paz)	Durata, impiego precoce e dose cumulativa limitano Ose PFS unicamente in analisi univariata e nel sottogruppo con elevato LDH basale, ma NON limitano espansione delle CART e non sono predittori in multivariata
Belin 2020[202]	13 gr 3-4 23 gr 1-2	12713 8/23 steroidi (mediana 10 giorni)	5 decessi ma non chiaro ruolo della ICANS Durata della neurotossicità mediana 6 giorni (8 giorni nei paz trattati con steroidi vs 5 nei pazienti non trattati con steroidi)
Gust 2017[203]	53 (21 gr 3 7 gr 4)	#21 dex 10 mg x 2 (mediana di 2 gg tratt) #1 MP 1 gr	Risoluzione sintomi in una mediana di 4 giorni (range 1-64 gg) 4 decessi Negli altri risoluzione entro 28 gg
Wudhikarn 2021[204]	40	#24 steroidi di cui #7 MP	Dose mediana steroidi 1.8 mg/mq/die Durata mediana 4 e 2 giorni (anziani, giovani) 1 IOT. Tutte risolte in una mediana di 5 gg

201 Strati P, et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. Blood 2021; 137:3272.

202 Belin C, et al. Description of neurotoxicity in a series of patients treated with CAR T-cell therapy. Sci Rep 2020; 10:18997.

203 Gust J, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR T cells. Cancer Discov 2017; 7:1404–19.

204 Wudhikarn K, et al. Age defining immune effector cell associated neurotoxicity syndromes in aggressive lymphoma patients treated with axicabtagene ciloleucel. Am J Hematol 2021;96: E427–30.

Holtzman 2021[205]	25 18 gr 3-4	#23 steroidi #8 paz MP 1 gr #15 dex 10 mg q6h	Dose mediana 221 dex durata mediana 12.5 gg (range 4-27) 5 pazienti hanno richiesto trattamento steroideo prolungato con recidiva dei sintomi al tapering dello steroide in 2 pazienti. Due paz hanno evidenziato disturbi neurologici di lungo termine (deceduti x recidiva linfoma entrambi) La durata e la dose degli steroidi non influenzano risposta PFS o OS

L'impiego precoce o profilattico del cortisone ha dimostrato di ridurre l'incidenza di CRS severa e talora ha dimostrato di ridurre l'incidenza, la severità e/o la durata della neurotossicità, senza peggiorare l'esito della terapia CAR-T negli studi più recenti (ZUMA-1),[206] a differenza dei risultati dei primi studi nella LLA.

INDICAZIONE 2.2.B

In ragione dell'efficacia degli steroidi nel limitare la mortalità dell'ICANS e in ragione dell'assenza di alternative terapeutiche valide, un breve trattamento steroideo risulta altamente raccomandato nei pazienti con ICANS grado 2-4.

Il desametazone (10/20 mg ogni 6 ore) è il trattamento di scelta per l'ICANS grado 2-3 mentre il metilprednisolone (1000 mg/die) è preferibile nelle ICANS grado 3-4.

In caso di mancata risposta a 24-48 ore dopo terapia con desametazone è possibile incrementare la dose o passare a metilprednisolone 1000 mg/die.

La durata del trattamento steroideo va modulata sulla risposta clinica in ragione dell'aumentato rischio infettivo associato al trattamento prolungato.

205 Holtzman NG, et al. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma: predictive biomarkers and clinical outcomes. NueroOncol 2021; 23:112-21.

206 Locke FL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. Mol Ther 2017; 25:285–295.

QUESITO 2.2.C: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano neurotossicità è raccomandato l'impiego di anakinra al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata della neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita) della terapia con CAR-T?

Anakinra è un antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 a somministrazione sottocutanea ed endovenosa e autorizzato in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide. Il suo impiego sembra potenziare l'espressione di citochine anti–infiammatorie come IL-4 e IL-10, che risultano negativamente correlate con lo sviluppo di CRS, e consentire una migliore espansione delle CAR-T con fenotipo T-regolatorio.[207] Anakinra viene impiegata nella pratica clinica nei pazienti con CRS refrattaria a tocilizumab e steroidi o ICANS refrattaria agli steroidi. L'US lymphoma consortium (Jain, ASCO 2022;[208] Wang, EHA 2022[209]) riporta l'impiego di anakinra nel 16% dei pazienti con MCL dopo infusione di Brexucabtagene autoleucel. Analogamente, il registro UK delle CAR-T riporta l'impiego di anakinra nel 15% dei 261 pazienti: il 10% dei pazienti riceve il farmaco per ICANS severa, il

207 Yao N, et al. Single-cell RNA study of transcriptional activities associated with Anakinra prophylaxis and axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma. J ImmunoTher Cancer 2022;10(suppl 2): A316.

208 Jain P, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Real-world experience from the United States lymphoma CAR T consortium. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 16; abstr e19583).

209 *HemaSphere* 2022 6 *Supplement 3* (1938-1939).

4% per CRS e il 15 per carHLH (Sanderson ASH 2021).[210] Tuttavia un solo studio di fase 1 ne sta testando le potenzialità cliniche in profilassi dopo infusione di Axicabtagene ciloleucel. [211]

Oltre la metà dei centri CAR-T statunitensi riporta di impiegare anakinra nei pazienti con neurotossicità e/o CRS di grado elevato refrattaria a tocilizumab.[212] L'impiego di anakinra è ben documentato in letteratura come dimostrato dalla nostra revisione sistematica[213] di 15 studi e 132 pazienti trattati con anakinra per neurotossicità severa o refrattaria agli steroidi e 57 pazienti trattati con anakinra all'interno di studi prospettici mirati alla prevenzione della neurotossicità severa. I pazienti osservati risultavano aver ricevuto infusione di Axicabtagene ciloleucel (63 casi), Brexucabtagene autoleucel (30 casi), Tisagenlecleucel (37 casi) o Lisocabtagene maraleucel (9 casi). Una neurotossicità fatale (grado 5 CTCAE) è stata riportata in 4/84 pazienti (4.7%) trattati con anakinra, mentre un miglioramento clinico è stato riportato dal 46% al 100% dei pazienti nelle varie casistiche. Una risposta clinica maggiore è stata osservata per dosi superiori ai 200 mg al giorno. In particolare, la mortalità precoce si è ridotta dal 84% al 7% dopo l'aumento posologico in un singolo studio. Nei pazienti trattati preventivamente con

210 Sanderson R., et al. CART- toxicity management and steroid use in high-grade B-cell lymphoma: impact on real-world survival outcomes in the UK. Blood 2021; 138 (suppl 1): 531.

211 Yao N, et al. Single-cell RNA study of transcriptional activities associated with Anakinra prophylaxis and axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma. J ImmunoTher Cancer 2022;10(suppl 2): A316.

212 Gutierrez C, et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. J Crit Care 2020;58.58–64.

213 Marchetti M, et al. Siltuximab and Anakinra for managing CRS and ICANS: a systematic review of evidence to inform SIES-GITMO-SIDEM guidelines. EBMT 2023 meeting. Marchetti M, et al. Anakinra for treatment and prevention of CAR-T neurotoxicity: a systematic review of evidence to inform guidelines. Blood 2022 (poster ASH).

anakinra la frequenza di neurotossicità di grado 2 è risultata rara e transiente. Mentre l'incidenza globale di neurotossicità grado 1-2 è risultata limitata al 14% con una netta riduzione della durata della degenza (da 38 a 24 giorni). L'incidenza di infezioni è elevata nei pazienti con neurotossicità e include casi di encefalite virale, che è importante diagnosticare precocemente se rappresenta la causa dei sintomi neurologici presentati in questi pazienti. Tuttavia non ci sono elementi a supporto di un aumentato rischio infettivo nei pazienti trattati con anakinra. La letteratura disponibile ha notevoli limiti inclusa l'estrema eterogeneità dei pazienti arruolati, del prodotto CAR-T impiegato, delle dosi di steroide impiegate e dei sistemi di scoring della severità della neurotossicità.

Tabella 9. Anakinra per il trattamento dell'ICANS: revisione sistematica della letteratura[214]

214 Gazeau N, et al. Safety and efficacy of two anakinra dose regimens for refractory CRS or Icans after CAR T-cell therapy. Blood 2021;138(suppl 1): 2816.

Diorio C, et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. Blood Adv 2022; 6:3398.

Strate P, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4:3123.

Wherli M, et al. Single-center experience using anakinra for steroid-refractory immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). J Immunother Cancer 2022;10: e003847.

Park JH, et al. A phase II study of prophylactic anakinra to prevent CRS and neurotoxicity in patients receiving CD19 CAR T cell therapy for relapsed or refractory lymphoma. Blood 2021;138(suppl1):96. Nat Med 2023 Jul 3. doi: 10.1038/s41591-023-02404-6. Online ahead of print.

Frigault MJ, et al. A Phase II Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. Blood 2021; 138 (suppl 1): 2814.

Sanderson R, et al. CAR-T toxicity management and steroid use in high-grade B-cell lymphoma: impact on real-world survival outcomes in the UK. Blood 2021; 138(suppl 1):531.

Kwon M, et al. Real world of experience axicabtagene ciloleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Spain. Bone Marrow Transplantation 2021; 56:37.

Apap Mangion S, et al. Real world clinical features and management of neurotoxicity in CD19 targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for high grade lymphoma with off-label use of anakinra. European Journal of Neurology 2020;27(Suppl 1): 94.

Tummala S. Anakinra to mitigate CAR T cell therapy associated toxicity. Neurology 2021; 96 (suppl 1):15.

Schmid T, et al. Evaluating the prophylactic use of the IL-1 antagonist anakinra to prevent neurotoxicity after CAR-T cell infusion in DLBCL patients. Swiss Med. Wkly 2021;151: 21S.

Inam S, et al. Real-world clinical features of neurotoxicity complicating CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for high grade lymphoma and management including the off-label use of anakinra. Bone Marrow Transplant 2020; 55:229.

Autore, anno	**Numero pazienti trattati con anakinra**	**Schedula**	**Risposta clinica**
Gazeau, 2021	13	8 mg/Kg/day	100%
Gazeau, 2021	13	100-200 mg/day	46%
Strati, 2020^	6	100 mg/day	4/6
Wherli, 2022^	14	100-200 mg x 3/day	55%
Tummala, 2021	6	100 mg/day	4/6
Inam, 2020	5	200 mg/day	100%
Apap Mangion, 2020	5	NA	100%
Schmid, 2021	20	100 mg/day	20% vs 24% develop ICANS, LOS 24 vs 38 days
Park, 2021	31	100 mg x 2-4 per day for median 10 days	2 ICANS No grade 3-4 ICANS 29% tocilizumab 19% steroids
Frigault, 2021	6	7 days	2 transient grade-3 ICANS. No severe CRS
Sanderson, 2021	26	For 6 median days	NA
Kwon, 2021	10	NA	NA
Wang, 2021[215]	16	NA	NA
Romancik, 2021[216]	7	NA	NA

215 Wang M, et al. Three-year follow-up of outcomes with KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in ZUMA-2. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16 Supplement 1.

216 Romancik JT, et al. Analysis of outcomes and predictors of response in patients with replased mantle cell lymphoma treated with brexucabtagene autoleucel. Blood 2021; 138(suppl 1). 1756.

Gutierrez, 2020[217]	11	NA	NA

INDICAZIONE 2.2.C

È raccomandato l'impiego di anakinra # preferibilmente ad alte dosi (8 mg/Kg/die) nei pazienti con ICANS refrattaria agli steroidi (laddove non ci sia stato miglioramento clinico entro le 24-48 ore successive alla somministrazione di steroidi ad alte dosi).

È raccomandato il pronto impiego di anakinra # nei pazienti con ICANS severa alla posologia di ≥ 200 mg/die, in associazione alla terapia steroidea.

La somministrazione pre-emptive di anakinra # (100-200 mg/die) è da considerare per prevenire l'insorgenza di ICANS, soprattutto nei pazienti a maggior rischio di sviluppare ICANS severa.

QUESITO 2.2.D: Nei pazienti con linfomi B aggressivi candidati a terapia con CAR-T è raccomandata la profilassi anti-comiziale al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (e.g. neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, PFS, qualità di vita)?

L'incidenza delle crisi epilettiche dopo CAR-T riportata in vari studi è elevata. Nel 10% dei casi dopo CAR-T è segnalata l'occorrenza di uno stato epilettico non convulsivo (NCSE) che in circa il 5% dei casi può manifestarsi dopo uno stato epilettico convulsivo.[218] Lo stato epilettico non convulsivo potrebbe essere sottostimato in questa popolazione, dal momento che la presentazione clinica può essere subdola con solo parcellari mioclonie palpebrali

217 Gutierrez C, et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. J Crit Care 2020;58.58–64.

218 Neelapu SS, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan;15(1):47-62

e minimi disturbi cognitivi fluttuanti. Pertanto in questi pazienti, la registrazione elettroencefalografica (EEG) può supportare significativamente la diagnosi clinica. Infatti nei pochi studi in cui è stato effettuato un monitoraggio elettroencefalografico quotidiano, l'incidenza dello NCSE è molto più elevata fino nel 23% dei casi.[219] L'occorrenza di crisi epilettiche e/o stato epilettico è stata riportata, inoltre, nel 20% dei pazienti sottoposti a CAR-T, ammessi in Terapia Intensiva.[220]

L'insorgenza di crisi epilettiche subentranti o stato epilettico in corso di ICANS, in pazienti già critici perché immunodepressi e spesso con CRS in atto, è sicuramente un evento destabilizzante per le conseguenze sia neurologiche che emodinamiche. Inoltre richiede l'infusione di farmaci antiepilettici in acuto con dosi di carico e quindi potenzialmente a maggior rischio di effetti collaterali. Pertanto, la strategia di avviare una profilassi antiepilettica nel paziente candidato a CAR-T, in particolare se a più alto rischio di sviluppare ICANS, può rappresentare una possibile opzione da considerare, tuttavia, non sono disponibili trial su questo topic.

Un recente studio osservazionale prospettico del gruppo di Bologna riporta l'utilizzo del levetiracetam in profilassi, a partire da almeno 10 giorni prima dell'infusione, in tutti i candidati a CAR-T. Nei primi 46 pazienti sottoposti a CAR-T nel Centro, è stata riscontrata una bassissima incidenza di crisi epilettiche post-CAR-T (2%) controllate facilmente dal solo incremento della terapia antiepilettica in corso o dall'uso di benzodiazepine endovenose e nessun stato epilettico è stato rilevato.[221]

Ad oggi la profilassi antiepilettica con levetiracetam (a partire dall'infusione o dal grado I di ICANS, e per almeno 30 giorni dopo l'infusione, alla dose di 750 mg ogni 12 ore) è suggerita per tutti i pazienti dal Gruppo di lavoro sulla gestione della tossicità correlata a CAR-T [CAR-T-cell-therapy-associated TOXicity (CARTOX)

219 Saw JL, et al. Acute seizures and status epilepticus in immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Blood Cancer J 2022; 12:62

220 Gutierrez C et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. J Crit Care 2020; 58:58-64.

221 Pensato U. et al. CAR T-cell therapy in Bologna-NEUrotoxicity Treatment and Assessment in Lymphoma (CARBON-NEUTRAL): proposed protocol and results from an Italian study. Journal of Neurology 2023 (in press).

Working Group],[222] mentre viene raccomandata dalle Linee Guida EBMT-JACIE specificamente in pazienti con precedenti crisi epilettiche o in presenza di patologia del Sistema nervoso centrale.[223, 224] Le recenti raccomandazioni francesi SFGM-TC non si esprimono circa la profilassi anti-epilettica per i pazienti candidati a CAR-T. Tuttavia, una recente survey dell'American Society for Blood and Marrow Transplantation di oltre 50 istituzioni statunitensi che erogano CAR-T, ha riportato che l'impiego di profilassi antiepilettica a tutti i pazienti è utilizzata nel 65% dei centri. Il 20% dei centri invece non utilizza o utilizza la profilassi antiepilettica solo in presenza di iniziali segni di neurotossicità.[225] Il 15% adotta la profilassi nei pazienti a maggior rischio di tossicità in base al prodotto CAR-T utilizzato e alla presenza di un elevato rischio di encefalopatia post CAR-T. Il levetiracetam è l'agente profilattico di scelta in tutti i centri della survey, tuttavia la durata della profilassi è risultata molto variabile da meno di 30 giorni a 30-60 giorni nel 43% dei centri che adottano la profilassi. La scelta del levetiracetam tra i vari farmaci antiepilettici è correlata agli scarsi effetti collaterali, le minime interazioni farmacologiche, il più basso rischio di cardiotossicità, la necessità di aggiustamenti posologici solo per

222 Neelapu SS, et al. Chimeric antigen receptor (car) cell therapy toxicity assessment and management—Adult. 2017; https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical.

223 Brudno JN, et al. Recent advances in car T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and anagement. Blood Rev 2019; 34:45-55.

224 Picard M, et al. Prise en charge du syndrome de neurotoxicité associée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant: recommandations de la SFGM-TC [Management of neurotoxicity following CAR-T cell therapy: Recommendations of the SFGM-TC]. Bull Cancer. 2023 Feb;110: S123-S131.

225 Mahmoudjafari Z, et al. American Society for Blood and Marrow Transplantation Pharmacy Special Interest Group survey on chimeric antigen receptor T cell therapy administrative, logistic, and toxicity management practices in the United States. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:26-33.

4. Akoub-Agha I, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). Haematologica. 2020; 105:297-316.

l'insufficienza renale severa e anche per la non interazione con i livelli plasmatici delle citochine. [226] Da questa disamina, si evince che mentre la scelta del levetiracetam per la profilassi antiepilettica sembra globalmente condivisa, rimangono ancora controversi 2 aspetti: quando iniziare la profilassi antiepilettica e per quanto tempo continuarla.

Per quanto riguarda il primo punto, dobbiamo considerare che l'insorgenza della neurotossicità (ICANS) si presenta in media dopo 4-5 giorni dall'infusione CAR-T, quindi iniziare la profilassi antiepilettica il giorno dell'infusione (come suggerito da alcuni autori),[145] non permette di titolare il farmaco in modo adeguato a coprire l'esordio dell'ICANS. Infatti, servono almeno 7-10 giorni per raggiungere il range terapeutico di levetiracetam, senza utilizzare dosi di carico. Potrebbe quindi essere ragionevole iniziare la profilassi prima dell'infusione, in modo che il farmaco sia in range al momento dell'eventuale insorgenza di ICANS. In relazione alla durata del trattamento antiepilettico in profilassi, lo scopo di questa strategia è quello di coprire il periodo a maggior rischio d'insorgenza di crisi epilettiche/ICANS che coincide con le 2-3 settimane dopo l'infusione. Pertanto, dopo tale periodo, che in genere si sovrappone alla dimissione del paziente, il trattamento antiepilettico, salvo diverse indicazioni neurologiche, potrebbe essere gradualmente sospeso.

INDICAZIONE 2.2.D

L'avvio di una profilassi antiepilettica è raccomandato nei pazienti con linfomi B aggressivi ad alto rischio di sviluppare ICANS dopo l'infusione di CAR-T e che già non assumano una terapia antiepilettica efficace, ovvero in pazienti con linfoma a cellule mantellari, con pregresso coinvolgimento del sistema nervoso centrale, con pregresse terapie intratecali, oppure con pregresse o persistenti patologie neurologiche, inclusa l'epilessia o eventi vascolari corticali precedenti.

La profilassi antiepilettica è consigliata a tutti i pazienti con linfomi B aggressivi sottoposti a terapia con CAR-T.

Nei pazienti che non stiano già assumendo una terapia antiepilettica efficace, si raccomanda una profilassi antiepilettica usando come farmaco di prima scelta il levetiracetam perché comporta scarse interazioni farmacologiche, limitati effetti collaterali, e può essere somministrato anche per via parenterale.

La dose iniziale di levetiracetam raccomandata è di 750 mg ogni 12 ore. Ulteriori incrementi dipendono dal livello plasmatico raggiunto prima dell'infusione di CAR-T. La posologia va titolata lentamente e aggiustata in base alla funzione renale.

Si raccomanda di avviare la profilassi anti-epilettica con levetiracetam circa 7-10 giorni prima dell'infusione di CAR-T al fine di consentire una titolazione lenta e sicura del farmaco. La graduale sospensione del farmaco antiepilettico, dopo consulto neurologico e salvo diverse indicazioni, può essere effettuata dopo 2-3 settimane dall'infusione CAR-T.

226 Neelapu SS, et al. Chimeric antigen receptor (car) cell therapy toxicity assessment and management—Adult. 2017; https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical.

QUESITO 2.2.E: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T neurotossicità e ipertensione endocranica è raccomandata un'assistenza specializzata al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non ed esiti desiderati della terapia con CAR-T?

L'ipertensione endocranica è una possibile complicanza della terapia con CAR-T e colloca il paziente che ne è colpito immediatamente in un grading di estrema severità della neurotossicità che richiede il trasferimento in Terapia Intensiva. In una quota esigua di pazienti, 1-2% , può svilupparsi un edema cerebrale fulminante con i tipici sintomi dell'ipertensione endocranica quali cefalea, vomito a getto che repentinamente (pochissime ore) evolvono verso un disturbo di vigilanza fino al coma con necessità di intubazione.[227] Questa condizione è stata descritta prevalentemente in soggetti giovani e la patogenesi sembra diversa da quella sottostante la comune neurotossicità da ICANS.[228,229] Il gruppo multidisciplinare di lavoro ha valutato i benchmark proposti dal gruppo CARTOX per la gestione dei pazienti con ICANS ed edema cerebrale diffuso con ipertensione endocranica, ma

227 Gust J, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. Front Immunol 2020; 11:577027.
Gust J, et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy. Ann Neurol 2019; 86:42–54.

228 Torre M, et al. Neuropathology of a case with fatal CAR T-cell-associated cerebral edema. J Neuropathol Exp Neurol 2018; 77:877–882.

229 Pensato U, et al. Fulminant cerebral edema following CAR T-cell therapy: case report and pathophysiological insights from literature review. J Neurol 2022; 269:4560-4563.

ha verificato la presenza di numerosi limiti dell'algoritmo proposto.[230] Pertanto, suggerisce che questi pazienti debbano essere trasferiti immediatamente in una terapia intensiva che possa monitorare la pressione endocranica, per modulare l'intensità delle strategie terapeutiche, analogamente a quanto accade nella gestione dell'ipertensione endocranica dei pazienti con trauma cranico severo o emorragia intracranica.[231] In particolare per

la condizione di edema cerebrale fulminante è auspicabile il trasferimento diretto in una Neurorianimazione. A tale scopo risulta assolutamente necessario che i Centri possano contare su un percorso "fast" dedicato e pre- definito per garantire nel più breve tempo possibile la diagnostica clinica (neurologo, rianimatore) e di neuroimaging (almeno TC cerebrale, meglio RM cerebrale) per favorire un rapido trasferimento ad una Neurorianimazione ed avviare molto prontamente i trattamenti salva-vita. Infatti in questi ultimi casi è solo la rapidità con cui si adottano le strategie che abbassano la pressione endocranica che può condizionare in positivo la prognosi. Accanto ai trattamenti sintomatici dell'ipertensione endocranica il paziente continuerà ad essere trattato con le linee di trattamento anti-ICANS (steroidi, anakinra, siltuximab etc.) e per lo stato ematologico post-CAR-T.A tal scopo, durante il ricovero in Terapia Intensiva è auspicabile l'integrazione quotidiana e costante con l'ematologo e il neurologo di riferimento.

INDICAZIONE 2.2.E

Nei pazienti con ICANS che sviluppano ipertensione endocranica, oltre all'ottimizzazione della terapia specifica per l'ICANS, sono indicate le procedure comunemente applicate per l'ipertensione endocranica secondaria a traumi o emorragie e che prevedono il monitoraggio della pressione intracranica, l'impiego di diuretici selettivi (acetazolamide), infusioni ipertoniche o iperosmolari, posizionamento della testa del paziente sollevata a 30-45°, sedazione, attento controllo dei parametri vitali (temperatura, pressione arteriosa, emoglobinemia, sodiemia, sO2) in terapia intensiva.

Nei pazienti con ICANS che sviluppano edema cerebrale diffuso o segni clinici di ipertensione endocranica non è opportuna l'applicazione di score di gravità clinica validati in altri setting e indicativi di irreversibilità per decidere il trasferimento in terapia intensiva.

I pazienti che sviluppano ipertensione endocranica maligna (edema cerebrale fulminante) dopo terapia CAR-T vanno gestiti monitorando invasivamente la pressione intracranica e la pressione di perfusione cerebrale e

230 Beuchat I, et al. EEG findings in CAR T-cell-associated neurotoxicity: Clinical and radiological correlations. Neuro Oncol 2022; 24:313-25.

231 Jones DK, et al. EEG-based grading of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Sci Rep 2022; 12:20011.

applicando strategie avanzate di monitoraggio (es. posizionamento di reservoir Ommaya).

Per i pazienti che sviluppano ipertensione endocranica maligna (edema cerebrale fulminante) dopo terapia CAR-T è assolutamente indicato prevedere, in accordo con l'intensivista, l'opportunità di un pronto trasferimento in strutture di terapia intensiva in grado di monitorare la pressione endocranica (possibilmente una neurorianimazione) preventivamente identificate sul territorio o all'interno del centro CAR-T.

Si raccomanda che il trattamento della tossicità neurologica delle CAR-T nei pazienti degenti presso le strutture di terapia intensiva sia il più possibile integrato e condiviso con l'ematologo e il neurologo referenti.

QUESITO 2.2.F: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che dopo l'infusione di CAR-T sviluppano contestualmente neurotossicità e stato epilettico è raccomandato un'assistenza specialistica al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati ed esiti desiderati della terapia con CAR-T?

Lo stato epilettico (SE) può rappresentare una manifestazione di ICANS e colloca il paziente ad un grado alto di neurotossicità (grado ≥ 3). Può manifestarsi con crisi tonico-cloniche generalizzate o focali ma è prevalentemente di tipo non convulsivo senza preminenti manifestazioni motorie (NCSE). L'incidenza è pari al 10%,[232] ma con l'ausilio del monitoraggio prolungato elettroencefalografico il NCSE è stato individuato fino nel 23% dei

232 Rubin DB, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. Brain 2019;142:1334-48.

pazienti.[233] Lo SE è un'emergenza medica che richiede un rapido riconoscimento per consentire un adeguato e immediato intervento terapeutico. La precocità del trattamento riduce il rischio di evoluzione verso uno stato refrattario o super refrattario. La scelta della terapia che include benzodiazepine, farmaci antiepilettici per via endovenosa, anestetici e sedazione profonda, si basa sulla classificazione delle fasi dello SE: iniziale, definito, refrattario, super-refrattario. Il position paper della Lega Italiana dell'epilessia sul trattamento dello SE è il riferimento per la gestione dello SE anche dopo infusione di CAR-T, insieme alle terapie specifiche per ICANS di grado severo e per la concomitante presenza o meno di ipertensione endocranica.[234]

INDICAZIONE 2.2.F

La gestione del paziente con ICANS e stato epilettico va condotta con la collaborazione fondamentale degli specialisti neurologi e intensivisti (quando il paziente è trasferito in terapia intensiva) ed in aderenza alle linee-guida italiane per la gestione dello stato epilettico. *

233 Saw JL et al. Acute seizures and status epilepticus in immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Blood Cancer J. 2022 Apr 13;12(4):62. doi: 10.1038/s41408-022-00657-x. PMID: 35418113; PMCID: PMC9007939.
.

234 Minicucci F, et al. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. Epilepsy Behav 2020; 102:106675.

QUESITO 2.2.G: Nei pazienti con linfomi B aggressivi candidati a ricevere (o che hanno ricevuto) terapia con CAR-T è raccomandato eseguire un EEG al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (e.g. neurotossicità) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

La registrazione elettroencefalografica (EEG) in pazienti sottoposti a CAR-T durante la neurotossicità (ICANS) è stata valutata in alcuni studi suggerendo un ruolo possibile dell'EEG come biomarker di ICANS, in relazione alle modificazioni del pattern EEG in coincidenza della neurotossicità.[235]

I pazienti con ICANS presentano infatti significative alterazioni EEG quali attività delta e theta sia focale che diffusa, scariche parossistiche periodiche generalizzate (GPD),[236] e pattern caratterizzati da attività di delta ritmico frontale (FIRDA) come riscontrato da Huby et al.[237]

235 Rubin DB, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. Brain 2019;142:1334-48.

236 Strati P et al. Clinical and radiologic correlates of neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4:3943-51

237 Huby S, et al. Frontal intermittent rhythmic delta activity steroid responsive (FIRDAS) as biomarker of neurotoxicity after CAR T-cells infusion. Revue Neurologique 2022,178; S32.

Nei vari studi, le anomalie EEG, inoltre, correlano con la severità dell'ICANS e/o con l'ipometabolismo alla PET-FDG cerebrale o l'ipoperfusione alla RM cerebrale.[238]

È stata recentemente proposta una Visual EEG-ICANS (VE-ICANS) grading scale, associata alla severità dell'ICANS (R = 0.58 [0.47–0.66]) che potrebbe essere in grado di discriminare con accuratezza gli ICANS ≥2 (AUC = 0.91). Tale scala, se validata in un largo campione, potrebbe rappresentare un utile e facile strumento per individuare precocemente la presenza e severità dell'ICANS dopo infusione di CAR-T.[239]

Per quanto riguarda il ruolo dell'EEG come predittore di ICANS, l'unico studio che ha monitorato con EEG tutti i pazienti candidati a CAR-T prima e dopo la somministrazione di CAR-T è lo studio di Pensato et al. [240] Lo studio trova che la presenza di anomalie EEG (rallentamenti focali e/o diffusi ed anomalie epilettiformi) prima dell'infusione di CAR-T rappresenti l'unico predittore indipendente in multivariata dell'insorgenza di ICANS (OR=4.771; CI=1.081-21.048; p=0.039). Al di fuori del ruolo predittivo o di caratterizzazione della severità dell'ICANS, l'EEG è comunque fondamentale per rilevare la presenza di uno stato epilettico non convulsivo (NCSE). Diversi studi hanno dimostrato che solo il monitoraggio EEG può fare emergere questa condizione verosimilmente sottostimata,[241] in quanto sulla sola base clinica può essere difficile da diagnosticare. Infatti il video-monitoraggio EEG prolungato ha mostrato che in pazienti con ICANS severo dopo Axicel, il 75% delle

238 Beuchat I, et al. EEG findings in CAR T-cell-associated neurotoxicity: Clinical and radiological correlations. Neuro Oncol 2022; 24:313-25.

239 Jones DK, et al. EEG-based grading of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Sci Rep 2022; 12:20011.

240 Pensato U. et al. CAR T-cell therapy in Bologna-NEUrotoxicity Treatment and Assessment in Lymphoma (CARBON-NEUTRAL): proposed protocol and results from an Italian study. Journal of Neurology 2023 (in press)

241 Saw JL, et al. Acute seizures and status epilepticus in immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Blood Cancer J 2022; 12:62.

crisi epilettiche che occorrevano, poteva essere inquadrato come uno NCSE[242] e che un monitoraggio elettroencefalografico quotidiano, permetteva di riscontrare un NCSE in 3 su 13 pazienti con ICANS monitorati (23%).[243]

Il CARTOX working group suggerisce di effettuare 30 min di EEG quotidianamente dopo l'esordio dell'ICANS e fino alla sua risoluzione.[244] Anche le linee guida francesi SFGM-TC suggeriscono di avviare un monitoraggio EEG dallo stadio I di ICANS.[245]

Infine il monitoraggio EEG dopo CAR-T può essere di supporto alla diagnosi differenziale tra ICANS e altre condizioni neurologiche (es. infettive, metaboliche etc.).

In sintesi, le evidenze riportate suggeriscono l'utilità della registrazione EEG della durata di almeno 30 minuti prima della infusione di CAR-T, per identificare i pazienti a possibile rischio di ICANS.

Inoltre, supportano l'utilità di un monitoraggio EEG quotidiano o continuo con video-EEG ai primi segni sospetti di ICANS fino alla sua risoluzione per individuare lo NCSE, per orientarsi sul grado di severità dell'ICANS e per una possibile diagnosi differenziale con altre condizioni neurologiche.

---

242 Satyanarayan S et al. Continuous EEG monitoring detects nonconvulsive seizure and Ictal-Interictal Continuum abnormalities in moderate to severe ICANS following systemic CAR-T therapy. Neurohospitalist. 2023 Jan;13(1):53-60. doi: 10.1177/19418744221128852. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36531846; PMCID: PMC9755619.

243 Saw JL et al. Acute seizures and status epilepticus in immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Blood Cancer J. 2022 Apr 13;12(4):62. doi: 10.1038/s41408-022-00657-x. PMID: 35418113; PMCID: PMC9007939.

244 Neelapu SS et al. Chimeric antigen receptor (car) cell therapy toxicity assessment and management—Adult. 2017; https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical.

245 Picard M et al. Prise en charge du syndrome de neurotoxicité associée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la SFGM-TC [Management of neurotoxicity following CAR-T cell therapy: Recommendations of the SFGM-TC]. Bull Cancer 2023;110: S123-31.

INDICAZIONE 2.2.G

L'evidenza è al momento insufficiente per raccomandare universalmente l'esecuzione di un esame elettroencefalografico basale (durata di almeno di 30') prima dell'infusione di CAR-T a tutti i pazienti ad alto rischio di sviluppare tossicità.

Si raccomanda l'esecuzione di esami EEG seriati a tutti i pazienti che manifestino sintomi neurologici dopo l'infusione di CAR-T a supporto della diagnosi differenziale tra ICANS^ e altre patologie neurologiche (es. metaboliche o infettive) e al fine di documentare la presenza di un eventuale Stato Epilettico non convulsivo.

Nei pazienti con documentata ICANS di grado 1 o superiore, si raccomanda il controllo sistematico frequente (quotidianamente, quando possibile) dell'attività elettroencefalografica con un esame di almeno 30' fino alla risoluzione dell'ICANS stessa.

QUESITO 2.3.A: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che presentano ipogammaglobulinemia severa dopo l'infusione di CAR-T raccomandata l'infusione di immunoglobuline al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (infezioni) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità di vita) della terapia con CAR-T?

I pazienti che hanno ricevuto terapia cellulare con CAR-T hanno riportato un'elevata frequenza di infezioni e un'immunodeficienza sia umorale (aplasia B-linfocitaria) che cellulare dimostrata dalla ridotta capacità di sieroconversione dopo vaccinazioni che in parte è già presente prima della terapia cellulare con CAR-T.[246]

Alcune linee guida (EBMT 2021, SFGM 2021, ASCO 2020, SITC 2020, NCCN 2021) raccomandano l'impiego di IGIV in corso di infezioni, tuttavia queste indicazioni sono basate su evidenza indiretta di efficacia protettiva dalle infezioni nelle ipogammaglobulinemie secondarie a terapie linfocitolitiche. Sempre basate sul consenso sono anche le recenti raccomandazioni della Società Inglese di Immunologia.[247] Di fatto nei trial registrativi che hanno

246 Lee D, et al. Pneumococcal conjugate vaccine does not induce humoral response when administrated within the six months after CD19 CAR T-cell therapy. Transplant Cell Ther 2022; S2666.

impiegato l'uso pre-emptive di IGIV non sono state registrate infezioni severe e la NRM correlata a infezioni è risultata molto ridotta.[248] Gli studi registrativi (i.e. Tisagenlecleucel), che non hanno escluso i pazienti con linfopenia (come lo studio ZUMA-1), hanno registrato una simile elevata frequenza di eventi infettivi (20% dei pazienti sviluppano infezioni grado 3-4, come nello studio ZUMA-1) indipendentemente dall'infusione di IVIG prima dell'infusione di CAR-T, riportata in circa il 30% dei pazienti.[249]

In particolare, ASCO suggerisce di considerare IGIV nei pazienti con aplasia B-linfocitaria di grado 2, ovvero caratterizzata da infezioni ricorrenti, o gradi superiori e livelli serici di IgG inferiori a 4 g/l. Le più recenti raccomandazioni EBMT/EHA ugualmente non suggeriscono l'impiego universale di profilassi con IGIV negli adulti sottoposti a terapia con CAR-T per la persistenza di plasmacellule lungo-sopravviventi anche dopo terapia con CAR-T e di applicare il doppio criterio clinico (infezioni ricorrenti o croniche) e sierologico (IgG < 4 g/l) per la scelta dei candidati alla supplementazione, in assenza di evidenza specifica. Sono suggerite sia le IGIV (0.4 g/Kg ogni 3-6 settimane) che le immunoglobuline policlonali a somministrazione sottocutanea (0.1-0.15 g/Kg/settimana), monitorando i livelli serici di immunoglobuline ogni 3 mesi dopo raggiungimento dello steady state > 4 g/l. EBMT/EHA suggerisce d'interrompere la supplementazione alla immunoricostituzione B- linfocitaria, basata sulla conta delle sottopopolazioni linfocitarie. Le raccomandazioni SFGM-TC sono più stringenti e suggeriscono di considerare le infezioni ricorrenti o severe da germi capsulati come indicazione al

247 Grigoriadou S, et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. Clin Exp Immunol 2022;210:1-13.

248 Maude SL, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014; 371:1507–17.
Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2011; 365:725–33.

249 Schuster SJ, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019; 380:45–56.

trattamento negli adulti con IgG < 4 g/l.[250] SITC considera al contrario candidabili anche tutti i pazienti ad alto rischio di infezioni e applica la soglia dei 4 g/l di IgG unicamente alla popolazione pediatrica. Infine, l'NCCN [251] considera IGIV un'opzione (categoria 2 A) per i pazienti con IgG < 400-600 mg/dL e infezioni serie o ricorrenti, particolarmente quelle batteriche. NCCN suggerisce di proseguire le IGIV finché i livelli IgG non si normalizzano e le infezioni si risolvono ma la soglia ottimale di IgG da raggiungere risulta da personalizzare sul singolo paziente. Infine, Hill suggerisce di supplementare IGIV immediatamente prima o dopo l'infusione CAR-T (fino al3^ mese) seguendo i criteri di infezioni ricorrenti (soprattutto respiratorie) e livelli serici di IgG già riportati sopra, mentre considera la possibilità di IGIV nei pazienti con ipogammaglobulinemia moderata (4-6 g/l) e infezioni ricorrenti associate a persistenti citopenie. Tuttavia, Hill[252] suggerisce anche che la sieroconversione post-vaccinale può essere un valido aiuto per selezionare i candidati alle IGIV. Infine, Hill ricorda i potenziali eventi avversi associati alle IGIV, che hanno una "black box" FDA relativamente agli eventi trombotici e insufficienza renale, oltre ai potenziali rischi di reazioni infusionali. Infine, FDA ricorda come sia possibile una schedula di trattamento con dose di carico quotidiana x 5 giorni al fine di ripristinare rapidamente i livelli serici di IgG seguita dalla dose di mantenimento usuale.

La pratica clinica nella gestione delle immunodeficienze secondarie è molto variabile.[253] In particolare, risultano molto eterogenee le soglie per l'avvio del trattamento di supplementazione con IGIV e i criteri di interruzione di

250 Paul F, et al. Prise en charge prophylactique, thérapeutique des complications infectieuses et vaccination des patients traités par CAR-T cells: recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2021; 108:590-7.

251 NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities V.2.2021 – Interim on 03/10/21.

252 Hill JA, et al. CAR-T– and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T Cell therapy. Blood Rev 2019; 38:100596.

253 Egdar JDM, et al. Prescribing Immunoglobulin Replacement Therapy for Patients with Non-classical and Secondary Antibody Deficiency: an Analysis of the Practice of Clinical Immunologists in the UK and Republic of Ireland. J Clin Immunol 2018; 38:204-13.

Benbrahim O, et al A French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematological malignancy-associated secondary immunodeficiency. Eur J Haematol 2018; 101:48-56.

Wong J, et al. Managing hypogammaglobulinaemia secondary to haematological malignancies in Australia and New Zealand: a clinician survey. Intern Med J 2019;49:358-363.

tale trattamento.[254] Una più ampia survey internazionale inclusiva anche di esperti italiani ha confermato questa eterogeneità.[255] In particolare, solo una parte dei pazienti con immunodeficienze secondarie da terapie ematologiche riceve IGIV in indicazione EMA (ovvero non in prevenzione primaria).[256] Ciononostante la profilassi primaria ha un ruolo anche nelle immunodeficienze secondarie.[257] Ad esempio nelle patologie linfoproliferative, l'immunodeficienza umorale secondaria è associata ad una frequenza clinicamente rilevante di infezioni e a progressione della patologia di base.[258] Alcuni fattori consentono tuttavia di discriminare i pazienti a maggior rischio infettivo, quali la storia di almeno 3 infezioni batteriche.[259] Inoltre, l'incidenza di infezioni risulta simile (22/100PY) nei pazienti con ipogammaglobulinemia secondaria severa (Ig<5 g/l) e lieve (Ig< 6.5 g/l).[260]

---

254 Patel V, et al. Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. Expert Rev Clin Immunol 2020; 16:711-716.

255 Na I-K, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol 2019;102:447-456.

256 Legendre P, et al. Utilization of intravenous or subcutaneous immunoglobulins in secondary immune deficiency (ULTIMATE): A retrospective multicenter study. Clin Immunol 2020; 215:108419.

257 Agostoni C, et al. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency - an expert opinion. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12:921-6.

Dopo terapia con CAR-T i livelli serici di Ig non sono predittivi del rischio infettivo in studi di pazienti con CLL o MM[261] e invece in un altro piccolo studio di 28 pazienti pediatrici con persistente agammaglobulinemia i livelli serici di IgG sono associati al rischio di infezioni respiratorie (p=0.0072).[262] Anche uno studio specifico per la popolazione target delle presenti linee-guida, ovvero i linfomi B aggressivi, non ha rilevato un effetto predittivo dei livelli serici di IgG prima della linfodeplezione (< 4 g/l) sull'incidenza di infezioni nei 12 mesi dopo infusione CAR-T in 60 pazienti con DLBCL.[263] In particolare, l'incidenza di infezioni severe è risultata essere 0.03 per mese di follow-up ma in realtà i due terzi delle infezioni si concentrano nei primi due mesi e le infezioni fatali

258 Ochoa-Grullon J, et al. Combined Immune Defect in B-Cell Lymphoproliferative Disorders Is Associated with Severe Infection and Cancer Progression. Biomedicines 2022;10:2020.

259 Jolles S, et al. Risk factors for severe infections in secondary immunodeficiency: a retrospective US administrative claims study in patients with hematological malignancies. Leuk Lymphoma 2022 Jan;63:64-73.

260 Blot M, et al. Should mild hypogammaglobulinemia be managed as severe hypogammaglobulinemia? A study of 380 patients with secondary hypogammalgobulinemia. Eur J Intern Med 2014; 25:837-42.

261 Logue JM, et al. Early cytopenias and infections after standard of care idecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma. Blood Adv 2022; 6:6109-6119. Logue JM, et al. Immune reconstuitution and associated infections following asicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Haematologica 2021; 106:978*86.

Uy NF, et al. Hypogammaglobulinemia and infection risk in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with CD19-directed chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells. Blood 2022 (supplement ASH): abstract 2224.

262 Arnold DE, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement following CD19-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2020;67: e28092.

riportate in meno del 2% dei pazienti. I batteri sono risultati i patogeni più frequenti con una incidenza cumulativa di infezioni batteriche severe del 57% mentre quelle virali del 44% e quelle fungine del 4%. I fattori predittivi del rischio infettivo all'analisi multivariata sono risultati l'impiego di corticosteroidi. Le infezioni precoci (< 30 giorni dall'infusione) è risultata invece correlata con il performance status e le infezioni pregresse. Per quanto nello studio oltre l'80% dei pazienti avesse acquisito ipogammaglobulinemia al giorno 30 o successivamente (mentre solo il 25% aveva IgG < 4 g/l prima della linfocitodeplezione), solo il 31.7% dei pazienti riportati aveva ricevuto almeno una dose di IGIV sulla base del dato clinico di infezioni ricorrenti. In uno studio più ampio ma inclusivo anche di pazienti con ALL e CLL, Hill & coll. evidenzia come le infezioni siano più frequenti nei pazienti che sviluppano CRS (HR batteriemia 19.97).[264]

Una revisione sistematica Cochrane dell'evidenza comparativa a supporto delle IGIV policlonali negli adulti con sepsi ha analizzato 17 trial (1430 + 528 pazienti) e riportato un rischio relativo di mortalità pari a 0.81 (95% CI 0.70.0.93) non confermato nel sottogruppo di 5 trial di migliore qualità (RR 0.97; 95% CI 0.18-1.15). [265] Una revisione sistematica dell'evidenza si è anche concentrata sull'impiego di IGIV nelle immunodeficienze secondarie dei pazienti con neoplasie ematologiche e/o terapie cellulari: nella maggioranza di 16 studi che impiegavano IGIV è stata riportata una riduzione delle infezioni e dell'impiego di terapie anti-infettive ma gli studi risultano di scarsa qualità e molto eterogenei nei criteri di avvio della terapia.[266] Una revisione sistematica

---

263 Wudhikarn K, et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma. Blood Cancer J 2020; 10:79.

264 Hill JA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. Blood 2018; 131:121–30.

265 Akejandria MM, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock Cochrane Database Syst Rev 2013:CD001090.

266 Moneon Bonet C, et al. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:911-21.

più recente ha analizzato 8 studi di impiego profilattico delle IGIV (370 pazienti) riportando (2 studi) una riduzione delle infezioni clinicamente documentate (HR 0.72; 95% CI 0.54-0.96) nei pazienti con neoplasie ematologiche.[267]

La profilassi primaria con IGIV nelle ipogammaglobulinemie secondarie ha dimostrazioni indirette di efficacia.[268] Mentre nelle ipogammaglobulinemie primarie sono disponibili studi randomizzati anche di ottimizzazione della dose (600 mg/Kg vs 300 mg/Kg al mese),[269] per le ipogammaglobulinemie secondarie sono disponibili studi di confronto indiretto. Il confronto indiretto tra 277 pazienti con patologie linfoproliferative croniche in supplementazione IGIV e 1019 pazienti non profilassati ha evidenziato una frequenza di infezioni batteriche severe (21.7% vs 21.2%) simile a quella osservata nei pazienti non profilassati, che avevano tuttavia un rischio infettivo basale inferiore (SBI 31.8% vs 42.2%, p=0.0011).[270] Tuttavia il tasso di ospedalizzazioni durante la

---

267 Chai KL, et al. Online ahead of print. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv 2022 Jul 26; bloodadvances.2022008073.

268 Lahue BJ, et al. Reduced risk of infections with the intravenous immunoglobulin, IgPro10, in patients at risk of secondary immunodeficiency-related infections. Immunotherapy 2022;14:1245-61.

269 Eijkhout HW, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med 2001;135:165-74.

270 Mallick R, et al. Infections in secondary immunodeficiency patients treated with Privigen® or Hizentra®: a retrospective US administrative claims study in patients with hematological malignancies. Leuk Lymphoma 2021;62:3463-73.

supplementazione con IGIV è variabile.[271] Ugualmente, la supplementazione con IGIV non ha ridotto le infezioni nei pazienti trattati con blinatumumab[272] e il dibattito sulla supplementazione dopo HSCT è tuttora aperto.[273] Infatti la ASBMT ha incluso la profilassi con IGIV tra le pratiche inappropriate nel suo documento Choosing Wisely, anche alla luce di un possibile rischio aumentato di VOD, sulla base di una revisione sistematica dell'evidenza[274] disponibile al 2017.[275]

L'impiego di IGIV nell'ipogammaglobulinemia post-CAR-T è un uso off-label istituzionalizzato da alcuneregioni, come le Marche.[276]

---

271 Windegger TM, et al. Longitudinal study of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in hematological malignancy. Asia Pac J Clin Oncol 2021; 17:546-54.

272 Wo S, et al. Immunoglobulin repletion during blinatumomab therapy does not reduce the rate of secondary hypogammaglobulinemia and associated infectious risk. Blood Res 2022; 57:135-43.

273 Ohmoto A, et al. Controversies about immunoglobulin replacement therapy in HSCT recipients with hypogammaglobulinemia..Bone Marrow Transplant 2022;57:874-80.

274 Perez EE, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139: S1-146.

275 Bhella S, et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's list of 5 tests and treatments to question in blood and marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24:909–13.

INDICAZIONE 2.3.A

In ragione dell'elevata mortalità associata agli eventi infettivi dopo terapia cellulare con CAR-T e degli scarsi effetti collaterali previsti, si raccomanda il trattamento con immunoglobuline endovenose (IGEV) per i pazienti con livelli serici di immunoglobuline totali inferiori a 4 g/l, indipendentemente dagli eventi infettivi in corso o pregressi.

QUESITO 2.3.B: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che hanno ricevuto terapia con CAR-T è raccomandata una profilassi antiinfettiva (antivirale, antiPJP, antifungina, GCSF) al fine di al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (infezioni) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

Molte istituzioni, come il Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle e il Ludwig Maximilian University of Munich Hospital impiegano profilassi combinate con chinolonici (es. levofloxacin 750 mg), aciclovir (800 mg) o valaciclovir (500 mg x 2), con l'aggiunta di azoli in caso di neutropnia profonda e di trimetoprim-sulfametossazolo x 2 al giorno dopo recupero neutrofili. La profilassi anti HSV/HZV e anti PJP viene suggerita per almeno 6 mesi dopo l'infusione delle CAR-T e fino al recupero delle CD4 oltre i 200/mcl[277] mentre la

276 https://www.regione.marche.it/portals/3/Aree_attivita/Area_ospedaliera/Immunoglobuline/WWWTABELLA%202.pdf

277 Marion Subklewe. Paper presented at: 2nd European CAR T Cell Meeting; Feb 2020; Sitges, ES. https://cart2020.navus.io/material/23416/main [Accessed February 12 2020].

profilassi anti HSV/HZV viene consigliata uniformemente dalle linee-guida, la profilassi anti-batterica non viene tuttavia consigliata dalle raccomandazioni EBMT/EHA. Inoltre la profilassi con azoli è consigliata non solo per la neutropenia prolungata ma anche dopo 72 ore di trattamento steroideo ad alte dosi.

Risultano simili nelle diverse linee-guida le controindicazioni all'impiego del filgrastim per la neutropenia severa precoce, in particolare è uniforme la controindicazione nei pazienti con CRS o ICANS. In via eccezionale viene considerata la possibilità di avviare filgrastim nelle prime 2-3 settimane nei casi di neutropenia sostenuta (> 7 giorni: linee-guida ASCO) o nei pazienti ad alto rischio infettivo (es. trattamento steroideo alte dosi > 72 ore: linee guida EHA/EBMT). Le più recenti raccomandazioni NCCN invece non riportano controindicazioni al filgrastim anche in fasi precoci e concorda con le policy di molti centri statunitensi quali il Fred Hutchinson e la Mayo Clinic. I fattori di crescita mieloidi, in particolare il GM-CSF che tuttavia non viene impiegato in Italia, sono sconsigliati e formalmente controindicati nella sceda tecnica di Tisagenlecleucel (fino al giorno 21), per evitare interazioni con l'espansione delle CAR-T e per evitare peggioramento del rischio di CRS.[278] Infatti la tossicità delle CAR-T sembra essere sostenuta in parte dal GM-CSF,[279] da cui l'efficacia del monoclonale lenzilumab nel prevenirla.[280]

Tuttavia, una revisione della letteratura recente ha riportato 4 studi nei quali l'impiego profilattico o precoce di filgrastim non ha aumentato il rischio di CRS e, al contrario, ha migliorato la frequenza di neutropenia febbrile. [281] Uno studio ha dimostrato un aumento non significativo della frequenza e una maggiore severità della CRS nei

---

278 Fried S, Avigdor A, Bielorai B, *et al*. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:1643–50.

279 Mehta HM, Malandra M, Corey SJ: G-CSF and GM-CSF in neutropenia. J Immunol 195:1341-1349, 2015.

280 Meir J, Abid MA, Abid MB: State of the CAR-T: Risk of infections with CAR-T therapy and determinants of SARS-CoV-2 vaccine responses. Transplant Cell Ther 27:973-987, 2021.

pazienti che avevano ricevuto G-CSF.[282] Analogamente uno studio della Mayo Clinic ha evidenziato una maggiore durata della CRS nei riceventi G-CSF ma non un aumento delle CRS severe. [283] C'è una notevole eterogeneità nella pratica delle istituzioni ematologiche, con un impiego routinario di G-CSF per le neutropenie severe al Fred Hutchinson Cancer Center (Hay KA, Hanafi L-A, Li D, et al: Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. Blood 130:2295-2306, 2017)). Tuttavia, viene riportata una controindicazione all'impiego di GCSF nelle prime 3 settimane dopo l'infusione di Tisagenlecleucel che non è riportata in Axicabtagene ciloleucel o Brexucabtagene autoleucel. Le linee guida NCCN e EBMT sconsigliano l'impiego di fattori di crescita mieloidi nelle prime 2 settimane dall'infusione e le linee guida ASCO (gestione tossicità di immunoterapie) consentono invece di considerare l'impiego di GCSF nei pazienti che hanno sviluppato CRS se la neutropenia è persistente (>7 giorni) (Santomasso, 2021).

L'impiego del G-CSF dopo infusione di CAR-T è stato studiato in 140 pazienti con linfoma che avevano ricevuto G-CSF prima dell'infusione di CAR-T rispetto a 57 che non avevano ricevuto GCSF prima della terapia con

281 Lievin R, et al. Effect of early granulocyte-colony-stimulating factor administration in the prevention of febrile neutropenia and impact on toxicity and efficacy of anti-CD19 CAR-T in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplantation 2022; 57:431– 9.

Miller KC. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on toxicities after CAR T cell therapy for lymphoma and myeloma. Blood Cancer J 2022;12: 146.

Galli E, et al. G-CSF does not worsen toxicities and efficacy of CAR-T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2020; 55:2347-9.

282 Gaut D, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Interactions with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood 2019;134 8suppl 1):4109.

283 Barreto JN, et al. The impact of granulocyte colony stimulating factor on patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. Am J Haematol 2021;96: E399.

CAR-T. L'impiego profilattico di CSF è risultato associato con un aumentato rischio di CRS grado 2 o superiore ma non ICANS.[284] Infine, nello studio di Holtzer (2021) non si riporta associazione dell'impiego di GCSF nelle prime 2 settimane con esiti peggiorativi.

Lo score CAR-HEMATOTOX (rischio alto se score 2 o superiore) ha di recente verificato di essere validato come predittore delle infezioni severe (HR 6.4; 95% CI 3.1-13.1) e un rischio assoluto di infezioni batteriche del 27% vs 0.9%.[285] Nello stesso studio di validazione, condotto in 248 pazienti con DLBCL, l'analisi multivariata ha identificato la neutropenia prolungata oltre 14 giorni e l'impiego di corticosteroidi per 9 o più giorni come fattori che aumentano il rischio infettivo, mentre la profilassi con fluorochinoloni risulta protettiva nei pazienti ad alto rischio CAR-HEMATOTOX (16% vs 46%, p<0.001).

Score CAR-HEMATOTOX

Caratteristiche al baseline	0 punti	1 punto	2 punti
Conta piastrinica/mcl	>175,000	75,000-175,000	< 75,000
Neutrofili/mcl	>1200	<1200	
Emoglobina (g/dL)	>9.0	<9.0	
Proteina C reattiva (mg/dL)	< 3.0	>3.0	
Ferritina (ng/ml)	<650	650-2000	>2000

284 Miller KC, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on toxicities after CAR T cell therapy for lymphoma and myeloma. Blood Cancer Journal 2022,12:146.

285 Rejeski K, et al. The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. J ImmunoTher Cancer 2022;10: e004475.

INDICAZIONE 2.3.B
Si raccomanda la profilassi con Aciclovir 800 mg/die in tutti i pazienti dopo terapia cellulare con CAR-T.

Si raccomanda la profilassi delle infezioni da Pneumocistis jarovecii in tutti i pazienti sottoposti a terapia cellulare con CAR-T.

Si raccomanda una particolare attenzione nella profilassi anti-fungina nei pazienti trattati con steroidi.

Si raccomanda di non impiegare fattori di crescita mieloidi a lunga emivita (i.e. Peg-filgrastim) nella neutropenia post-CAR-T.

Non è stato documentato un aumento rilevante delle tossicità o un impatto sull'efficacia della terapia con CAR-T conseguente ad un impiego precoce di G-CSF per neutropenia persistente, pertanto non è possibile formulare raccomandazioni contrarie al suo uso.

QUESITO 2.4: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che hanno sviluppato car-HLH/MAS dopo terapia con CAR-T è raccomandato l'impiego di anakinra al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità edurata della HLH) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita)?

La linfoistiocitosi emofagocitica o sindrome da attivazione macrofagica secondarie all'infusione di cellule CAR-T (carHLH/MAS) è un'emergenza iperinfiammatoria caratterizzata da iperattività persistente dei macrofagi indotta da linfociti T citotossici e cellule NK con emofagocitosi (midollo osseo o altri organi) e danno multi-organo correlato sia alle citochine prodotte che al danno cellulo-mediato. La definizione diagnostica di carHLH proposta da Neelapu 2019[286] include un sottogruppo dei criteri diagnostici impiegati per la HLH idiopatica: edema polmonare grado 3 o superiore + ferritinemia picco > 10.000 ng/ml durante CRS (sensibilità 6/8 secondo Zhou, 2022) + almeno 2 dei criteri minori (transaminite o iperbilirubinemia grado 3 o superiore; emofagocitosi midollare o di altri organi evidenziato all'istopatologia con o senza immoistochimica anti CD68; oliguria o

286 Neelapu SS, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15:47-72.

aumento ritentivi renali grado 3 o superiore). L'adult H score proposto nel 2014 da Fardet (sensibilità/specificità 93%/86% per score > 169) includeva anche febbre, epatomegalia, immunosoppressione, citopenie, ipertrigliceridemia e ipofibrinogenemia tra i criteri, ma tali evenienze si verificano nel contesto della CRS indipendentemente dallo sviluppo di carHLH. Infatti, Kim et al. hanno dimostrato che 4/4 pazienti con carHLH avevano score H > 169 ma che anche il 32% dei pazienti sottoposti a CAR-T evidenzia score > 169 e che solo 4/14 con score > 169 hanno realmente carHLH.[287] Il SFGM-TC[288] ha raccomandato di considerare la carHLH nei pazienti con CRS refrattaria a tocilizumab e steroidi in presenza di almeno un elemento clinico evocativo (in assenza di sepsi) quali le organomegalie, le citopenie severe, l'iperferritinemia > 10,000 ng/ml, la transaminite/iperbilirubinemia, l'ipertrigliceridemia, l'ìpofibrinogenemia o altre coagulopatie, un quadro di emofagocitosi all'emogramma. La stessa società scientifica suggerisce d'impiegare desametazone alte dosi (10 mg x 4/die) con anakinra (1 mg/Kg x 4 al giorno aumentabile) nel caso di sospetto clinico e di rivalutare il paziente per un eventuale shift al MP (1 grammo x 3/die) e aumento posologico di anakinra fino a 100 mg x 4/die se non si ottiene un miglioramento clinico con la prima combinazione entro 24.48 ore. L'etoposide viene raccomandato come terza opzione (75 mg/mq, ripetibile dopo 1 settimana). Tuttavia manca un consenso sulla definizione di carHLH/MAS con una grande difficoltà a proporre una definizione discriminante tra CRS e HLH.[289] Nella letteratura la sua frequenza viene riportata in una percentuale di pazienti < 5% (3.5% nella survey EBMT, 4.8% in oltre 200 pazienti riportati da Khurana 2022, pari al 2% della totalità degli eventi avversi CAR-T relati segnalati nel FAERS e 1.27% dei pazienti;[290] iperferritinemia > 10.000 riscontrata nel 14.3% dei pazienti con

---

287 Kim DW, et al. Low utility of the H-score and HLH-2004 criteria to identify patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2020;136 (suppl 1):3-4.

288 Tudesq J-J, et al. Prise en charge du syndrome de relargage cytokinique et du syndrome d'activation macrophagique après traitment par AR-T cells: recommendations fe la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2023;110: S116-120.

289 Lee DW et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Bone marrow Transplant 2019; 25:625-38.

290 Priyadarshini S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to CAR-T cells: update from the FDA and Vizient databases. Am J Hematol 2022; 97: E374-6.

linfomi trattati con CAR-T[291]), ma la mortalità associata è superiore al 50% (FAERS 67%; 4/16 pazienti con iperferritinemia decedono per MAS in Zhou, 2022) in parte direttamente correlata alla HLH ma molto spesso sostenuta da un elevata frequenza di PD (1 decesso/242 in Riedell 2019 et al.). Infatti l'iperferritinemia è stata associata a una differenza sostanziale di risposta alle CAR-T.[292] Oltre la metà dei pazienti che sviluppa carHLH manifesta anche CRS e/o ICANS che solitamente insorgono prima o contestualmente alla HLH e che richiedono trattamento con tocilizumab +/- alte dosi di steroidi. La maggioranza dei pazienti riportati nelle piccole casistiche raccolte ha ricevuto anche steroidi.

291 Zhou L, et al. Clinical characteristics and prognosis of 16 relapsed/refractory B-cell malignancy patients with CAR T-cell-related hyperferritinemia. Front Oncol 2022:912689.

292 Zhou L, et al. Clinical characteristics and prognosis of 16 relapsed/refractory B-cell malignancy patients with CAR T-cell-related hyperferritinemia. Front Oncol 2022:912689.

Le linee-guida EBMT,[293] SFGM-TC,[294] SITC[295] e NNCN non differenziano nella gestione della carHLH rispetto al trattamento della CRS.[296] Per la HLH idiopatica viene comunemente impiegata immunosoppressione con etoposide;[297] tuttavia, nei casi di carHLH refrattari a tocilizumab e steroidi o ad insorgenza tardiva, il manuale EBMT suggerisce l'impiego di anakinra sulla base di un trial randomizzato[298] e di uno studio clinico che prevedeva sia l'impiego sc che ev.[299] Infine, molte istituzioni includono anakinra nella gestione delle complicanze post-CAR-T nel paziente pediatrico: l'impiego usuale del farmaco è in terza linea dopo steroidi e tocilizumab nella gestione della CRS e ICANS ma viene suggerito in prima linea dal St Jude Hospital e da Bethesda NIH in

293 Sandler RD, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults: a review of the literature and a survey of practice within EBMT centers on behalf of the autoimmune diseases working party (ADWP) and transplant complications working party (TCWP). Front Immunol 2020; 11: article n 524.
Yakoub-Agha I, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and marrow transplantation (EBMT) and the joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE). Haematologica 2020; 105:297-316.

294 Tudesq J-J, et al. Management of cytokine release syndrome and macrophage activation syndrome following CAR-T therapy: guidelines from the Francophone Society of Bone marrow Transplantation and Cellular therapy (SFGM-TC). Bull du Cancer 2023;110: S116-120.

295 Maus MV, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. J Immunother Cancer 2020;8: e001511.

296 Lichtestein DA, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. Blood 2021; 138:2469-84.

297 Lehmberg K, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphocytiocytosis associated with malignancies. Haematologica 2015; 100:997-1004.

caso di HLH.[300] Le posologie consigliate dai vari ospedali pediatrici sono molto variegate da 2 a 10 mg/Kg/die con up-titration fino a 400 mg/die e possibilità di infusione sia iv che sc.

Abbiamo prodotto una ricerca sistematica dell'evidenza sia attingendo al database generale RYYAN che, documentando una query specifica in EMBASE relativa alla HLH/MAS nei pazienti critici.[301]

298 Shakoory B, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase II trial. Crit Care Med 2016; 44:275-81.

299 Mehta P, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohyistiocytosis or macrophage activation syndrome. Lancet Rheumatol 2020;2: e358-67.

300 Diorio C, et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. Blood Adv 2022; 6:3398.

301 Hines MR et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically Ill children and adults. Crit Care Med 2022;50:860-72.

Tabella 10. Anakinra per il trattamento della carHLH/MAS: revisione dell'evidenza

Studio	Children	Patologia	N HLH	N Anakinra	Schedule	HLH
	+/- AYA					**response**
Porter 2022[302]	N	DLBCL, MCL	3	2	200 mg TID	2/2
Strati 2020[303]	N	DLBCL	8	2	100 -200 mg sc /die	0/2, 1 HLH-related death
Vatsayan 2021	N	DLBCL	3	2	2 mg/Kg/dose iv q6h	
Ombrello 2020[304]	N	ALL	6	6		6/6
Ahmed 2020[305]	N	DLBCL	6	2		2 deaths of HLH/6
Lichtestein &	Y	ALL	19	8	2.5-4 mg/Kg	

302 Porter TJ, et al. Hyperinflammatory syndrome resembling haemophagocytic lymphohistiocytosis following axicabtagene ciloleucel and brexucabtagene autoleucel. Br J Haematol 2022; 199:720-7.

303 Strati P, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy–associated toxicity in large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4:213.

304 Ombrello A et al. Experience with and management of HLH-like toxicities following chimeric-antigen receptor t-cell therapy for treatment of relapsed/refractory pre-B ALL. Arthritis Rheum 2020;72 (suppl 1):16-17.

305 Ahmed S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in patients with large B-cell lymphoma treated with standard of care (SOC) axicabtagene ciloleucel (Axi-cel). J Clin Oncol 2020; 38 (suppl): abstr 8057.

Shah[306]					bid sc	
Hines[307]	Y	ALL	4	4	na	¾
Iacoboni 2021[308]	N	DLBCL	3	1	na	1 / 1 HLH-related death
Martin-Rojas 2022	Y/N	DLBCL, ALL	2	2	100 mg BID	1 / 2 HLH-related death [309]
Khurana	N	DLBCL (6), MCL (2),	11	10[311]	na	6/10 3 morti
2022[310]		CLL, MM				HLH-relate

306 Lichtenstein DA, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. Blood 2021; 138:2469-84.

INDICAZIONE 2.4

Si raccomanda di sospettare precocemente lo sviluppo di car-HLH/MAS, ad esempio nei pazienti con CRS non responsiva al trattamento, e di avviare le indagini atte ad approfondire il sospetto, es. ferritinemia, dosaggio trigliceridi, biopsia e/o aspirato del midollo osseo.

Il forte sospetto di car-HLH/MAS impone il pronto avvio di alte dosi di steroidi e anakinra #, indipendentemente dalla fase di trattamento in corso per eventuali concomitanti CRS e/o ICANS.

310 Khurana A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome associated with chimeric antigen receptor T-Cell therapy: Clin Present Outc Manag 2022. Abstract 242. CBMTR meeting 2022.

311 4 pazienti ricevono anche Siltuximab, 1 ruxolitinib, 1 etoposide.

QUESITO 2.5: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che presentano citopenie persistenti e/o severe dopo terapia con CAR-T è raccomandata un'indagine estesa volta ad escludere car-HLH/MAS, infezioni e displasie al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata delle complicanze ematologiche) ed esiti desiderati (sopravvivemza, qualità della vita) della terapia con CAR-T?

Le citopenie sono un evento avverso frequente nei pazienti trattati con CAR-T: una recente meta-analisi di 68 studi (2950 pazienti) ha stimato che si sviluppano anemia, piastrinopenia e neutropenia di grado 3-4 nel 33%, 31% e 61% dei pazienti. La neutropenia febbrile di grado 3-4 viene invece riportata nel 21% dei pazienti. Le analisi di sottogruppo hanno riportato citopenie più frequenti nei pazienti più giovani, con più linee di trattamento precedenti (inclusa la terapia ponte), e nell'impiego di costrutti basati su lentivirus e con dominio co-stimolatorio CD28.[312]

I trial registrativi ZUMA-1 e JULIET escludevano pazienti con citopenie rilevanti (ANC <1000/mcl, PLT < 50.000 JULIET, 75.000 ZUMA-1).[313] Ciononostante, le citopenie sono risultate essere l'evento avverso più

312 Xia Y, et al. Cytopenias following anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic analysis for contributing factors Ann Med 2022;54:2951-65.

Luo W, et al. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review andmeta-analysis. BMC Cancer 2022;22:98

313 Locke FL, *et al.* Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019; 20:31-42.

frequente dopo terapia con CAR-T (93% ZUMA-1, 44% JULIET), indipendentemente dall'età (><65 anni) dei pazienti. Le citopenie tardive (>21-28 giorni) o prolungate (insorte prima dei 21-28 giorni ma non risolte a grado < 3 entro i 28 giorni) sono state riportate nel 30-40% e 8-18% dei pazienti, rispettivamente, prevalentemente a carico dei neutrofili. Le citopenie tardive risultano nettamente più frequenti negli studi TRANSCEND (Lisocabtagene maraleucel) ed EVOLVE rispetto allo studio ZUMA-1 (26% e 24% di neutropenia e piastrinopenia G3 o superiore, 10% di anemia G3 o superiore), mentre le citopenie prolungate (persistenti a 3-6 mesi) sono risultate simili nello studio ZUMA-1 (11% e 7% neutropenia e piastrinopenia) e JULIET (21.7% e 7.8%) verosimilmente per i diversi criteri di selezione dei pazienti, senza esclusione dei pazienti citopenici di base. A due danni dall'infusione, una o più citopenie di basso grado (grado 1-2) persistono in oltre il 80% dei pazienti trattati. Le citopenie tardive risultano più frequenti nei pazienti con CRS.[314]

Il recupero ematologico dei pazienti in remissione per il linfoma (emoglobina > 8 g/dl, conta piastrinica > 50x10^9/l e ANC > 1x10^9/l senza trasfusioni o fattori di crescita da almeno 7 giorni) è atteso entro 3-6 mesi dall'infusione CAR-T. Per alcune citopenie (neutropenia e piastrinopenia) è stato decritto un andamento bifasico e una porzione del 25% di pazienti sviluppa precocemente neutropenia che persiste oltre le 4-8 settimane dall'infusione, corrispondente al "fenotipo aplastico" descritto da Rejeski con un impatto sulla sopravvivenza.[315]

Dall'analisi di 316 pazienti trattati con Axicabtagene ciloleucel (194) o Tisagenlecleucel (122) sono risultati vari comportamenti della conta neutrofilica: 1) recupero rapido: ANC >1000 entro il giorno 21 senza cali successivi (40% dei pazienti); 2) recupero intermittente: ANC > 1500 entro 21 giorni ma seguito da un calo < 1000 successivo (41% dei pazienti); 3) fenotipo aplastico con neutropenia <500 persistente per più di 14 giorni (19% dei pazienti). I pazienti con fenotipo aplastico evidenziavano valori mediani di ferritina > 1000 ng/ml prima della linfodeplezione, conte piastriniche mediane di ca 100 e un alto tumor burden. La durata mediana della neutropenia risulta superiore nei pazienti con fenotipo aplastico (28 giorni vs 5-10 giorni) con elevati tassi di infezione (40% vs 18-22%) e una tendenza ad una maggiore NRM a 1 anno (10% vs 4%, p=0.09). Inoltre, la sopravvivenza ad un anno nei pazienti aplastici è risultata molto bassa: OS 48% e PFS 24%, sicuramente inferiore alla sopravvivenza dei pazienti con fenotipo intermittente. All'analisi multivariata i predittori del fenotipo aplastico sono risultati l'ECOG, la ferritina, la conta neutrofilica e l'emoglobina basali, mentre lo sviluppo di CRS o ICANS non sono

314 Goala P et al. A novel IL2Rα-/- model for CAR-T toxicity in acute lymphoblastic leukemia recapitulates cytokine release syndrome and neutropenia. Blood 2022; (suppl ASH): Abstract 486.

315 Rejesky K, et al. Patterns of long-term hematopoietic recovery impact survival outcomes after CD19- directed CAR-T cell therapy for R/R LBCL. HemaSphere 2022;6 8suppl 39: 2556.

risultate predittive del fenotipo aplastico. Il profilo citochinico associato a questi pazienti risulta caratterizzato da uno picco di IL-15 e un aumentato rapporto tra angiopoietina 2 e angiopoietina 1.

La classificazione delle citopenie in precoci e tardive si basa su limiti temporali non standard e molto eterogenei nella letteratura disponibile: Sharma & coll. hanno recentemente proposto di definire le citopenie "molto precoci" se insorgono entro 30 giorni dall'infusione, "precoci" se insorgono dal 30^ al 90^ giorno e "tardive" oltre il 90^ giorno.[316]

La ricerca sistematica della letteratura in EMBASE ha identificato 749 record dal match tra le parole chiave 'cytopenia*' AND 'chimeric'. Da questa lista di record ne abbiamo selezionati 20 pertinenti alla popolazione con linfoma e indirizzate all'analisi delle citopenie.

La recente revisione sistematica di Xia & coll.[317] ha analizzato i dati di 2950 pazienti riportati da 68 studi prospettici e retrospettivi. L'incidenza di anemia, piastrinopenia e neutropenia sono risultate essere del 65% (grado 3-4 33%), 55% (grado 3-4 31%) e 78% (grado 3-4 61%), rispettivamente. La neutropenia febbrile si è invece verificata nel 27% dei pazienti ed è stata di grado 3-4 nel 21%. Le citopenie si sono verificate più frequentemente nei pazienti più giovani, con un maggior numero di linee terapeutiche precedenti, inclusa la terapia-ponte, e nei maschi. Maggiori citopenie sono state anche documentate dopo infusione di CAR-T prodotte con lentivirus e dominio costimolatorio CD28.

Uno studio retrospettivo di 54 pazienti con linfoma trattati con CAR-T CD19 commerciali ha riportato persistenti citopenie al giorno +28 nel 56% dei pazienti: 3% neutropenia, 18% piastrinopenia, 32% entrambe. Una maggiore frequenza di citopenie persistenti è stata rilevata nei pazienti che avevano ricevuto Axicabtagene ciloleucel (p=0.03). La frequenza di citopenie persistenti è risultata inoltre più elevata nei pazienti che avevano sviluppato iperferritinemia, CRS e/o ICANS ma non sono stati individuati fattori predittivi indipendenti all'analisi multivariata. La pregressa terapia ponte è invece risultata determinante sullo sviluppo di citopenie durante il ricovero post-infusione di CAR-T (OR 25.4, 95% CI 2.2-29.1, p=0.009) ma non sulle citopenie tardive.[318] Altri

316 Sharma N, et al. Cytopenia after CAR-T Cell Therapy—A Brief Review of a Complex Problem. Cancers 2022; 14:1501. https://doi.org/10.3390/cancers14061501.

317 Xia Y, et al. Cytopenias following anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic analysis for contributing factors.Ann Med 2022; 54:2951-65.

318 Martin-Rojas RM, et al. Dynamics of CAR-T cells therapy associated cytopenias: a single-center experience. Bone Marrow Transplant 2022;57 (suppl 1): 136-7.

autori hanno invece documentato una maggiore incidenza di citopenie proporzionalmente al numero di dosi di rituximab ricevute e al numero di linee di trattamento precedenti,[319] in particolare il trapianto autologo (Fried & coll.). La conta piastrinica basale risulta inoltre predittiva dello sviluppo di piastrinopenia tardiva. In particolare, Zhou & coll ha analizzato 113 pazienti con linfoma trattati con CAR-T commerciali e senza progressione di malattia o terapie citoriduttive post-CAR-T al giorno + 30: l'autore ha documentato che 18% avevano ANC < 1x10^9/l e 35% conte piastriniche inferiori a 80x10^9/l.[320] A differenza delle citopenie precoci severe, non è stata rilevata associazione significativa tra la sopravvivenza a 6 mesi e la neutropenia tardiva (p=0.29) mentre tale associazione è stata confermata anche per la piastrinopenia tardiva (p=0.017). All'analisi multivariata, tuttavia, unicamente la piastrinopenia basale (pre-linfocitodeplezione) risultava predittiva dello sviluppo di neutropenia tardiva.

Un ulteriore studio ha analizzato 57 pazienti trattati con Axicabtagene ciloleucel ma l'analisi è risultata inficiata dall'associazione tra citopenie tardive e recidiva di malattia.[321] Oltre alla CRS, anche l'infiltrato midollare linfomatoso condiziona lo sviluppo di citopenie tardive, come anche forse l'espansione delle cellule CAR-T stesse.[322] Infatti i pazienti che non ottengono una risposta alle CAR-T al 30^ giorno sono maggiormente portatori

319 Iqbal M, et al. Impact of Rituximab and corticosteroids on late cytopenias post-chimeric antigen receptor T cell therapy. Transplant Cell Ther 2022; 28:668. e1-6.

320 Zhou J, et al. Cytopenia after chimeric antigen receptor T cell immunotherapy in relapsed or refractory lymphoma. Front Immunol 2022,13:997589

321 Tabbara et al. Diminished durability of chimeric antigen receptor T-cell efficacy with severe or prolonged postinfusion cytopenias. Am J Hematol 2022;97: E249-55.

322 Brudno JN, et al. Acute and delayed cytopenias following CAR T-cell therapy: an investigation of risk factors and mechanisms. Leuk Lymphoma 2022; 63:2918-22

di citopenie.[323] All'analisi multivariata di 53 pazienti trattati con Axicabtagene ciloleucel, Panaite & coll. evidenzia che la maggioranza dei fattori predittivi di citopenia al giorno +20-30 sono le citopenie evidenziate prima dell'infusione di CAR-T, oltre alla terapia steroidea post-infusionale.

Lo score CAR-HEMATOTOX ha dimostrato di essere altamente predittivo delle neutropenie severe e della PFS nei pazienti con MCL trattati con Brexucabtagene autoleucel.[324] Infatti, alcuni profili di produzione di citochine (IFN-gamma, IL6) predicono lo sviluppo delle citopenie[325] e l'apoptosi delle HSC.[326] Infatti, in uno studio di 173 pazienti trattati con CAR-T CD19 il 25-29% dei pazienti non ottiene un recupero ematologico completo sulla linea neutrofilica e piastrinica al giorno 28 con persistente neutropenia e piastrinopenia anche all'ultimo follow-up nel 14% e 9%, rispettivamente. All'analisi multivariata, la conta piastrinica pre-linfodeplezione risulta essere predittiva sia della neutropenia che della piastrinopenia tardiva mentre la severità della CRS predice la piastrinopenia. A livello citochinico le citopenie tardive risultano correlate con picchi di IL-6 più elevati e

---

323 Panaite L, et al. Predictors of cytopenias after treatment with axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2022; 12:2918-22.

324 Rejeski K, et al. The CAR-Hematotox Score Identifies Patients at High Risk for Hematological Toxicity, Infections and Poor Clinical Outcomes Following Brexucabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood 2022: abstract 264.

325 Wang L, et al. Cytokine profiles are associated with prolonged hematologic toxicities after B-cell maturation antigen targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy. Cytotherapy 2023; 2:192-201.

326 Read JA, et al. Apoptosis of the hematopoietic stem cells contributes to bone marrow suppression following chimeric antigen receptor T cell therapy. Transp Cell Ther 2023; 29:165. e1-7.

inversamente correlati con i livelli di TGF-beta. [327] È ancora da dimostrare, tuttavia, che una migliore gestione della CRS con contenimento dei picchi citochinici possa prevenire anche le citopenie tardive o prolungate.

La gestione delle citopenie prolungate severe ha incluso i TPO-mimetici,[328] sirolimus,[329] l'infusione di HSC autologhe[330] e allogeniche.[331] Tuttavia, alcuni pazienti con citopenie prolungate hanno sviluppato sindromi mielodisplastiche ad alto rischio.[332] Nello studio ZUMA-2 sono stati riportati due casi di MDS e AML tardive (insorte dopo 25-37 mesi ca dall'infusione CART per MCL),[333] tuttavia i pazienti che giungono alla terapia di CAR-T dopo pregresso ASCT hanno un elevato rischio di neoplasie mieloidi secondarie indipendentemente dalla terapia con CAR-T.

---

327 Juluri KR, et al. Severe cytokine syndrome is associated with hematologic toxicity following CD19 CAR T-cell therapy. Blood Adv 2022; 6:2055-68.

328 Corona M, et al. Management of prolonged cytopenia following CAR T-cell therapy Bone Marrow Transplantation 2022;57:1839–1841.
Beyar-Katz O, et al. Thrombopoietin receptor agonist for treating bone marrow aplasia following anti-CD19 CAR-T cells – single center experience. Ann Hematol 2022; 101:1769-76.
Baur R, et al. Thrombopoietin receptor agonists for acquired thrombocytopenia following anti-CD19 CAR-T cell therapy: a care report. J Immunother Cancer 2021;9: e002721.

329 Xing L, et al. Case report: sirolimus alleviates persistent cytopenia after CD19 CART-cell therapy. Front Oncol 2021; 11:798352.

330 Gaksch L, et al. Autologous stem cell boost for prolonged severe cytopenia after treatment with cd19-car-t-cells for refractory diffuse large b-cell lymphoma -two case reports. Bone Marrow Transplantation 2022;57 (Supplement 1):141-2.
Hashmi H et al. Save the day with a Stem Cell Rescue': Use of autologous hematopoietic stem cell boost for hematopoietic recovery after CAR T cell therapy. Bone Marrow Transplantation 2022; 57:504-6.

331 de Tena PS, et al. Allogeneic CD34-selected stem cell boost as salvage treatment of life-threatening infection and severe cytopenias after CAR-T cell therapy. Transfusion 2022; 62:2143-7.
Mullanfiroze K, et al. CD34-selected stem cell boost can safely improve cytopenias following CAR T-cell therapy Blood Advances 2022;6:4715-8.
Lolli G, Allogeneic stem cell transplantation is capable of healing a case of bone marrow aplasia following CAR-T cell therapy in a lymphoma patient. Leukemia and Lymphoma 2022; 63:3012-4.

La società francese di terapie cellulari raccomanda uno studio midollare prima dell'infusione di CAR-T per verificare la riserva midollare basale e l'infiltrato linfoide eventualmente presente.[334] La pre-esistenza di citopenie non spiegate prima dell'infusione di CAR-T deve far sospettare una MDS secondaria che è utile indagare prima della linfocitodeplezione. Nei pazienti con citopenie prolungate è necessario sospendere farmaci potenzialmente mielotossici come il cotrimossazolo, escludere deficit vitaminici, infezioni virali (CMV, parvovirus, EBV, HHV6), la recidiva del linfoma, la MDS e l'HLH. L'impiego di GCSF è possibile per le neutropenie severe ANC < 500/mcl dopo i primi 14 giorni dall'infusione e previa risoluzione di CRS e ICANS. In caso di neutropenie refrattarie al GCSF (5-10% dei casi) e tardive, il rischio di infezioni fungine è elevato ed è raccomandabile la profilassi anti-fungina (soprattutto in caso di recente trattamento con steroidi e/o tocilizumab) e una terapia cellulare come un boost di HSC autologhe (se disponibili) o allogeniche (CD34 selezionate). Trattamenti alternativi includono il desametazone e gli anti-citochinici. I TPO mimetici possono essere impiegati nelle piastrinopenie prolungate.

INDICAZIONE 2.5

I pazienti senza evidenza di residua malattia linfomatosa e con citopenie severe al giorno +30 dopo infusione di

332 Buttini EA, et al. High risk myelodysplastic syndrome developing in a patient after chimeric antigen receptor (Car) T-cell therapy for relapsed diffuse large B cell lymphoma. HemaSphere 2022;6 (suppl 3):3815-6.

Eder LD, et al, Fatal progression of mutated TP53-associated clonal hematopoiesis following anti-CD19 CAR-t cell therapy. Current Oncol 2023; 30:1146-50.

333 Wang M, et al. Three-year follow-up of outcomes with KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in ZUMA-2. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16 Supplement 1.

334 Pochon C., et al. Complications other than infections, CRS and ICANS following CAR T-cells therapy: Recommendations of the Francophone Society of bone marrow transplantation and cell therapy (SFGM-TC). Bulletin du Cancer 2021; 108 (Supplement): S98-S103.
Alsuliman T., et al. Medium-term follow-up of patients treated with chimeric antigen receptor T cells (CAR T cells): Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Bulletin du Cancer 2021 108:12 Supplement (S65-S71).

CAR-T devono ricevere un work-up esteso volto ad escludere HLH/MAS, infezioni virali o carenzialità.

I pazienti con citopenie persistenti (fenotipo aplastico), prolungate oltre il giorno +90, e non coerenti con la tipologia e il numero di linee di trattamento precedenti, col prodotto cellulare ricevuto e con lo sviluppo di CRS, devono ricevere uno studio istologico e citofluorimetrico del midollo osseo, volto ad escludere la presenza di ipoplasia, displasia o emofagocitosi.

Indicazioni non comprese in AIC (off-label).

** Minicucci F, et al. management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. Epilepsy & Behaviour 2020; 102:106675.* ***https://www.lice.it/pdf/Position_Paper_%20ITA_vers_28-6-2019_2.pdf***

*** A fronte dello sviluppo di febbre vanno comunque avviati esami colturati e trattamenti antibatterici empirici in ragione dell'eveato rischio infettivo anche in assenza di neutropenia.*

^Pur non patognomonici, i segni EEG suggestivi di ICANS da ricercare sono la disorganizzazione del tracciato, il rallentamento del ritmo di fondo dalla fisiologica banda alfa (8-12 Hz) fino a ritmi in banda theta (4-8 Hz) o alla sua scomparsa, la presenza di Intermittent Rhythmic Delta Activity (IRDA) ed in particolare di Frontal IRDA (FIRDA).

Dominio n.3 Aspetti organizzativi e multidisciplinari

La pratica clinica nella preparazione alla linfocitoaferesi produttiva è molto eterogenea, come dimostrato da una recente revisione della letteratura.[335] Tuttavia, la definizione di una procedura operativa ottimale sarà necessaria poiché i centri trasfusionali nei prossimi anni dovranno gestire una crescente richiesta di aferesi, che si stima triplicare il volume di attività.[336]

335 Thibodeaux SR, et al. Lack of defined apheresis collection criteria in publicly available CAR-T cell clinical trial descriptions: Comprehensive review of over 600 studies J Clin Apher 2022;37:223-36.

336 https://www.aabb.org/news-resources/news/article/2022/10/13/aabb-news-managing-apheresis-unit-demand.

La selezione dei pazienti da sottoporre a linfocitoaferesi solitamente aderisce a standard internazionali, simili a quelli validi per altre procedure aferetiche. Le indicazioni di consenso della SFGM-TC [337] raccomandano di verificare prima della linfocitoaferesi che il performance status sia adeguato (ECOG ≤ 2), che siano disponibili esami virologici recenti (HIV, HBV, HCV, HTLV, sifilide ultimi 30 giorni), che il tampone molecolare SARSCOV2 sia negativo, che ci sia stato un adeguato recupero ematologico dopo la chemioterapia (Hb > 9 g/dl Hct > 24% ANC > 1000, linfociti > 200 x 10^6/l, piastrine > 30 x 10^9/l).[338] Le complicanze post-procedura sono documentate nel 15% dei pazienti ma sono solitamente di grado lieve e facilmente gestibili. [339]

La maggiore variabilità clinica invece si riscontra nella definizione del periodo di wash-out da terapie sistemiche prima della raccolta e nella scelta dei volumi da processare durante l'aferesi. Pertanto sono state dedicate due domande narrative a questi due aspetti.

Una ricerca sistematica di EMBASE con la parola chiave 'lymphocytapheresis/exp' ha prodotto 180 record che sono stati analizzati al fine di ricavare informazioni specifiche. La ricerca è stata espansa impiegando anche parole non codificate, quali 'lymphapheresis' e 'apheresis? AND 'chimeric' ottenendo 71 e – record, rispettivamente. Sono stati selezionati globalmente 20 articoli pertinenti alle due domande narrative. Sono stati esclusi 120 articoli pertinenti ad altre patologie/terapie.

337 Carnoy S, et al. Condition de réalisation de la cytaphérèse pour la mise à disposition du matériel biologique nécessaire à la production de CAR T-cells commerciaux: avis d'experts proposé par la SFGM-TC. Bull Cancer 2021; 108:295.

338 Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. J Clin Apher 2019; 34:171-354.

339 Allen ES, et al. Autologous lymphapheresis for the production of chimeric antigen receptor T cells. Transfusion 2017; 57:1133-41.

QUESITO 3.1.A: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che sono candidati a terapia con CAR-T è raccomandato un wash-out per iptrattamenti farmacologici? (i.e. bendamustina, checkpoint inhibitor, BTKi, steroidi, rituximab) prima di sottoporre il paziente a linfocitoaferesi al fine di ottimizzare la raccolta aferetica?

È noto che alcune terapie anti-linfoma (es. bendamustina) esercitano un effetto linfocitolitico e riducono la fitness dei linfociti T[340] che può precludere una adeguata raccolta linfocitaria volta alla produzione di CAR-T. Inoltre, la qualità dei linfociti T raccolti condiziona l'efficienza del processo produttivo e la risposta clinica.[341] Pertanto varie istituzioni hanno sviluppato protocolli di discontinuazione delle terapie sistemiche basate sui protocolli degli studi registrativi e post-registrativi delle CAR-T commerciali. Ad esempio, l'Ospedale Universitario di Heidelberg, all'interno dello studio pragmatico HD-CAR-1 ha proposto un intervallo di almeno 12 settimane dal trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche, di 8 settimane dalla somministrazione di bendamustina, di 4 settimane dalla somministrazione di lenalidomide, di 1 settimana dalla somministrazione di polatuzumab-vedotin,

340 Green M, et al. Not so fast: tumor cells resisting death drive CAR T-cell dysfunction. Cancer Discov 2020; 10:492–494.
Ceppi F, et al Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. Transfusion 2018; 58:1414–1420.
Saito H. Prolonger lymphocytopenia after bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory indolent B-cell and mantle lymphoma. Blood Cancer J 2015; 5; e362.

341 Cuffel A, et al. Real-world characteristics of T-cell apheresis and clinical response to tisagenlecleucel in B-cell lymphoma. Blood Adv 2022;6:4657-60.

ciclofosfamide, steroidi, rituximab, inibitori di BTK (es. ibrutinib).[342] Nel protocollo ZUMA-1[343] era stato analogamente impiegato un tempo di wash-out prima della raccolta linfocitaria pari a circa 5 emivite dei farmaci e della terapia radiante, che corrispondono a circa 2 settimane per chemioterapici come la bendamustina e per la radioterapia, mentre può essere sufficiente una settimana per gli steroidi e gli altri egenti immunosoppressivi. Viene invece proposto di sospendere i checkpoint inhibitors per 3 emivite prima di sottoporre i pazienti a linfocitoaferesi.

In realtà uno studio prospettico di fase 1b ha specificamente valutato l'impatto clinico del trattamento con ibrutinib prima della linfocitoaferesi in 10 pazienti con DLBCL:[344] l'esposizione a ibrutinib nelle 4 settimane prima della linfocitoaferesi non ha peggiorato, al contrario, ha migliorato la vitalità dei linfociti raccolti con una conseguente migliore dose di cellule CAR-T prodotte e meno progressioni dopo l'infusione.

Le raccomandazioni per la pratica clinica nazionali e internazionali disponibili non specificano nel dettaglio i tempi di wash-out di tutte le terapie. Ad esempio, SFGM-TC suggerisce unicamente un wash-out di almeno una settimana per gli steroidi. EBMT (Hayden, 2022) raccomanda un minimo di 3 giorni di wash-out (idealmente almeno 7 giorni) per gli steroidi, 3 giorni per chemioterapici a breve emivita, 3-4 settimane per la chemioterapia ad alte dosi, 1 settimana dopo terapia intratecale. Specifiche indicazioni per wash-out nei pazienti allotrapiantati sono poi fornite da EHA/EBMT/JAICIE, con il suggerimento di attendere almeno 4 (meglio 6-8 settimane) dopo l'infusione di DLI e un mese dall'interruzione della immunosoppressione anti GVHD. Analoghe indicazioni eranostate fornite da Jain et al. in un consenso di esperti US nel 2019.[345]

342 Korell, F. Current challeges in providing good leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with relapsed/refractory NHL or ALL. Canceer 2020; 9:1225.

343 Data on file – Kite, a Gilead Company – ERD_KTE-X19_Cessation of Prior Therapies.
Wang M, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020; 382:1331–42.

344 Chavez JC, et al. Ibrutinib before apheresis may improve tisagenlecleucel manufacturing in relapsed/refractory adult diffuse large B-cell lymphoma: initial results from a phase 1b study. Blood 2020;136 (suppl 1):3-4.

345 Jain T, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:2305–21.

In assenza di evidenza diretta che confronti periodi di wash-out differenti, è possibile unicamente un'inferenza che colleghi l'emivita dei trattamenti con l'effetto linfocitolitico e l'esperienza clinica dei membri del panel e internazionali.

INDICAZIONI 3.1.A

Allo scopo di ottimizzare l'efficienza della raccolta di linfociti T autologhi, è consigliabile un intervallo libero da terapie linfocitolitiche (minimo-ideale) prima dell'esecuzione della linfocitoaferesi che varia a seconda della durata dell'effetto linfocitolitico del trattamento stesso.

In particolare, si raccomanda un periodo di wash-out di almeno una settimana per gli steroidi e di almeno 6 mesi per la bendamustina.

QUESITO 3.1.B: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che sono candidati a terapia con CAR-T è raccomandato stimarei volumi da processare impiegando algoritmi specifici al fine di ottimizzare l'efficienza aferetica?

I volumi ematici da processare durante la procedura di linfocitaferesi, e quindi anche la durata della procedura stessa, determinano la quantità di linfociti CD3+ raccolti e di conseguenza il successo del processo di produzione delle cellule CAR-T e la risposta clinica. Korell & coll ha analizzato le risposte post-infusione di CAR-T e ha verificato che il 90% dei pazienti ottiene una risposta almeno parziale alle CAR-T se i CD3+ raccolti erano

almeno 1.2x10^9/l, se le TNC almeno 2.8 e se la conta piastrinica era > 51.000. Analogamente, Wada[346] ha analizzato 44 pazienti trattati con Tisagenlecleucel per linfomi aggressivi recidivati/refrattari e ha dimostrato che i pazienti con CD3+ circolanti superiori a 553/mcl dimostravano una PFS ad un anno significativamente superiore (68.3% versus 17.3%, HR 0.37, p=0.042) e una sopravvivenza globale ugualmente superiore (HR 0.24, p=0.043). La conta CD3+ pre-aferesi è risultata anche predittiva della conta linfocitaria al giorno 7 post-infusione delle CAR-T (860/mcl vs 420/mcl, p=0.021) suggerendo una migliore espansione delle CAR-T in vivo.

Il volume della raccolta aferetica si può calcolare sulla base della conta dei linfociti T circolanti:

Volume = linfociti totali target che si vogliono raccogliere nella sacca (es. 10^9/Kg) / (efficienza della procedura * linfociti circolanti per litro)

Il target dei linfociti CD3 raccolti richiesto da alcune ditte produttrici di CAR-T commerciali e quello adottato anche da molte istituzioni accademiche produttrici di CAR-T è solitamente di 1x 10^9 e quello di cellule mononucleate (TNC) raccolte è solitamente di 2 x 10^9 (quota di CD3 ≥3%, con una vitalità superiore al 70%). [347] È infatti comprovato che la quantità di linfociti CAR-T che vengono prodotti è parzialmente proporzionale alla quantità di linfociti CD3+ raccolti (r=0.26). [348] La quota di monociti (cellule CD14+) nella raccolta sembra al contrario ridurre la possibilità di espandere i CAR-T, specialmente nei pazienti con linfomi, dove la quota di

346 Wada F, et al. T-cell counts in peripheral blood at leukapheresis predict responses to subsequent CAR-T cell therapy. Sci Report 2022; 12:18696.

347 Harrer DC, et al. Apheresis for chimeric antigen receptor T-cell production in adult lymphoma patients Transfusion 2022;62:1602-1611.

348 Coronel MLP, et al. Autologous lymphapheresis for the production of CAR-T cells. Bone Marrow Transplant 2020; 55:698.

cellule CD14+ risulta spesso superiore al 40%. [349,350] Tuttavia, nella maggioranza dei pazienti che non ottengono una raccolta di CD3+ sufficienti (es. > 1.5 x 10^9/l) il processo produttivo delle CAR-T viene comunque completato con successo (Reilly, 2022).

La stima del volume da processare richiede, oltre alla conta dei CD3+ circolanti, l'utilizzo di un benchmark di riferimento, la Collection Efficiency [rapporto % tra CD3+ totali raccolti x 10e9 / CD3+ processati (CD3+/mcl x volume processato)] che ogni Unità di Aferesi del Programma Trapianti, a cui la CAR-T unit afferisce, deve possedere nell'ambito della convalida del processo di raccolta dei linfociti richiesta dall'accreditamento CNT/CNS e JACIE.

La Collection Efficiency (%) riportata in letteratura è espressa come valore mediano ed è utilizzabile solo per la valutazione della performance del separatore cellulare. La mediana non può essere utilizzata per il calcolo del volume da processare in quanto avrebbe una capacità di previsione solo del 50%. Il metodo corretto per stimare il volume da processare è riportato nel documento in appendice delle linee guida EBMT (Yakoub-Agha et al., Haematologica 2020): "How to perform leukapheresis" dove viene specificato che, al fine di un elevato valore predittivo del volume da calcolare, non deve essere utilizzata la CE% mediana ma bensì la CE% che il 90% dei pazienti ha raggiunto (una sorta di 90 percentile). In tal modo ho il 90% di valore predittivo di ottenere il target previsto. Tale valore sarà ovviamente inferiore alla CE mediana.

Al contrario, gli algoritmi forniti dalle ditte produttrici di CAR-T, e.s. Reference Model (RM=2.5/CD3+), per predire i volumi da processare sono solitamente basati solo sulla conta assoluta di CD3+ circolanti. Tuttavia, la correlazione tra CD3+ pre-aferesi e la quota raccolta durante la procedura non sempre ha un'elevata correlazione (es. Paciello-Coronel, 2020 riporta r=0.476 in corso di procedura con efficienza del 52%). Inoltre, alcuni autori (Jakowiec, 2019) hanno rilevato limiti di predittività di questo modello semplificato, per quanto la conta di linfociti CD3+ circolanti nel loro centro fosse altamente correlata con i volumi processati per raggiungere il target di 1x10^9 linfociti CD3+ raccolti (r=-0.92, p=0.0285). Infatti, il modello Reference Model non fitta bene con i volumi richiesti nei pazienti con basse conte CD3+ basali, mentre un modello CM = 2167 x cd3 + ^ (0.759) riescead essere più aderente ai dati. Anche nelle casistiche più ampie pubblicate (O'Reilly, 2022) la quantità di CD3+ raccolti risulta predetta all'analisi multivariata (R2 0.87) dalla conta di CD3+ circolanti (logaritmo naturale,

349 Wang X, et al. Depletion of high-content CD14+ cells from apheresis products is critical for successful transduction and expansion of CAR T cells during large-scale cGMP manufacturing. Molecular Therapy: Methods & Clinical Development Vol. 22 September 2021, pp 377.

350 Tuazon SA, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. Transfusion. 2019; 59:1773-80.

coefficiente 0.86; 0.80-0.92, p<0.001) e dai volumi ematici processati (coefficiente 0.09; 0.07-0.11, p<0.001), ma anche dall'ematocrito (coefficiente 1.30; 0.51-2.08, p=0.001). Infatti, le raccomandazioni EBMT, EHA, JAICIE 2022 suggeriscono valori di emoglobina superiori a 8 g/dl e un ematocrito supere al 24% prima dell'aferesi. Pertanto i volumi da processare per un determinato target di CD3+ raccolti, possono essere stimati basandosi sullaconta dei linfociti CD3+ circolanti ma impiegando anche altri elementi clinici.

Analogamente, l'analisi multivariata nello studio di Jo et al ha evidenziato che non solo una maggiore conta di CD3+ circolanti, ma anche valori inferiori di emoglobina e una maggiore conta piastrinica prima dell'aferesi riducevano l'efficienza aferetica. Basandosi su questi valori predittivi, gli autori hanno proposto un algoritmo per stimare i volumi da processare considerando una preliminare stima di efficienza della raccolta che ha dimostrato accuratezze del 64-87% e un valore predittivo positivo di una buona efficienza dal 65% al 88%:

Efficienza CD3+ predetta (%) = 40.022 x (Age [years]) ^-0.097 x (Body weight [kg]) ^0.326 x (Hgb level [g/ dL]) ^0.923 x (CD3+ cell count [/mL]) ^-0.238 x (platelet count [104 / mL]) ^-0.255 x (LDH [IU/L]) ^-0.081 (x0.989, if female) (x 0.885, if B-ALL). [351]

Sicuramente l'efficienza del processo aferetico dipende da molte variabili: nello studio di Pineyroa 2022 l'efficienza aferetica calcolata sulla quota di linfociti raccolti risulta dipendere all'analisi multivariata dalla conta linfocitaria pre-aferetica (mediana 0.8 nella popolazione in studio) con coefficiente beta -0.29, dalla diagnosi con coefficiente beta 0.25 per la diagnosi di linfoma, e dal device impiegato per l'aferesi con un coefficiente beta di 0.36 a favore di maicus (vs Optia). Altri autori (Tuazon, 2019) hanno confermato che i linfomi hanno una efficienza aferetica inferiore alle leucemie linfoblastiche acute (OR 0.20 per una raccolta con efficienza <40%, p=0.009) e che la conta piastrinica pre-aferesi è correlata con una raccolta inefficiente (OR 1.07, p=0.005 per ogniaumento di 10 x10^9/l della conta piastrinica). Infine, anche l'età anagrafica incide negativamente sull'efficienza (OR 1.51, p00.034 ogni 10 anni di aumento dell'età). Tuttavia, al fine di semplificare la pianificazione dei volumi da processare, alcuni autori (Yakamaka, 2021) suggeriscono di processare più di 6 litri in tutti i pazienti severamente linfocitopenici prima dell'aferesi (ALC < 270/mcl) e di monitorare il prodotto aferetico al fine di ridurre la durata della procedura in alcuni pazienti selezionati che hanno raggiunto il target di 1x10^9 CD3+.

La nostra revisione della letteratura ha riportato un range molto ampio di volumi processati ma valori mediani nelle singole casistiche solitamente tra 8 e 10 litri, pari ad un rapporto rispetto al volume ematico del paziente tra 1 e 3. La quantità di linfociti CD3+ raccolti mediana nelle varie casistiche risulta variare da 2 a 4 x10^9 e le TNC da 7 a 10 x10^9/l. L'efficienza mediana della linfocitoaferesi riportata nelle casistiche varia dal 47% al 64% e i fallimenti nella produzione di CAR-T risultano molto rari.

351 Jo T, et al. A clinically applicable prediction model to improve T cell collection in chimeric antigen receptor T cell therapy. Transplant Cell Ther 2022,28: 365.e1-e7.

JAICIE, EHA ed EBMT (Hayden, 2022) raccomandano di selezionare per il processo linfocitoaferetico solo pazienti con conte linfocitarie e di linfociti CD3+ superiori ai 200/mcl, mentre la maggioranza delle casistiche pubblicate riporta una piccola quota di pazienti (11.5% nella casistica di O'Reilly, 2022) con conte inferiori ma nei quali la procedura personalizzata di raccolta aferetica è stata completata con successo.

Singole istituzioni hanno proposto regole semplificate per la scelta dei volumi minimi da processare basati unicamente sulla conta linfocitaria del giorno precedente all'aferesi. L'University of Kansas Cancer Center propone di processare almeno 1.5 volumi per i pazienti con più di 1000 linfociti per mcl, 2.5 volumi per linfociti tra 500 e 1000 per mcl, 3 volumi per 300-500 linfociti e 3.5 o 4 volumi per pazienti con 100-300 linfociti, mentre per i pazienti con meno di 100 linfociti/mcl vanno considerate più sedute aferetiche.

Tabella 11. Correlazione tra volumi processati ed esiti della linfocitoaferesi: revisione della letteratura

Studio	**Numero pazienti**	**Volume processato (litri mediani, range) [ratio mediano]**	**CD3+ raccolti x 10^9/l (mediana, range)**	**Efficienza CD3+ (mediana %, range)**	**Viability %**	**TNC raccolte**	**Aferesi addizionali**	**Fallita produzione CART**	**Correlazione tra CD3+ circolanti e raccolti (r)**
O'Reilly 2022 [352]	262 (162 NHL)	12.0 (5.3-18.3)	4.4 (0.4-22)	67.1% (10-138)					
La Rocca 2022[353]	31 NHL	8.5 (4.4.10.4) [1.8 (0.9-3)]		60.9% (20-97)		10	2	1	

352 O'Reilly MA, et al. A novel predictive algorithm to personalize autologous T-cell harvest for chimeric antigen receptor T-cell manufacture.Cyotherapy 2032;25:323-9.

353 La Rocca U, et al. Efficiency of lymphocytoapheresis for CAR-T production. Transfusion 2022, 62 (suppl 1): 92A.

Korell 2020	41 (32 NHL)	12.0 (5.8-15)[354]	4.1 (0.4-23)			9.8	4	1	0.32-0.91[355]
Holtick 2020[356]	62 (61 NHl)	[2.1 (0.4-3.8)]	3.92 (0.2-18)[357]	60%			2	1	
Jo 2022[358]	108p (88 NHL)	10 (3-16)	3.2 (0.1-15)	59.3% (11-199) [359]		7.6	1	1	

354 12-15 se ALC 0.15-1.0.

355 R2=0.32 nei pazienti con raccolta di CD33<1.0x10^9/l mentre è superiore 0.9 nei pazienti con raccolta di C3>2x10^9/l.

356 Holtick U, et al. Effectiveness of autologous leukapheresis collections for CART-cell manufacturing in patients with B-cell malignancies. Bone Marrow Transplant 2020;55 (suppl):255.

357 Conta CD3+ mediana pre-aferesi era 540 (30-3400)/mcl: buona efficienza anche nei pazienti con pochi linfociti CD3+.

358 Jo T, et al. A clinically applicable prediction model to improve T cell collection in chimeric antigen receptor T cell therapy. Transplant Cell Ther 2022,28: 365.e1-e7.

359 Efficienza predetta da CD3 pre (coeff -0.23).

Jakowiec 2019[360]	16 (15 NHL)	[3.1 (1.5-6.7)]	6.43 (1.88-11.9)						0.92
Paciello Coronel 2020[361]	18p		Target 1.97	52%			1	2 2 disposed	0.47
Yamanaka 2021[362]	28 tisa 14 NHL	9.2 L (range 5.9–29.8		51.3% (27-95)			1?		0.82
Pineyroa 2022[363]	127 (40 NHL)	4.8 (3.4-7.7) [1.0]		47% (32-65)					0.23 r2

360 Jakowiec KA, et al. How to collect the minimum-targeted CD3+ cells for CAR-T therapy – the Bern approach. Blood 2019; 134 (suppl 1):2457.

361 Paciello Coronel ML, et al. Autologous lymphapheresis for the production of chimeric antigen receptor (CAR) t cells. HemaSphere 2020;4 (suppl 1):748.

362 Yamanaka I, et al. Optimization of lymphapheresis for manufacturing autologous CAR-T cells. Int J Hematol 2021; 114:449-58.

363 Piñeyroa JA, et al. Evaluation of cell collection efficiency in non-mobilized adult donors for autologous chimeric antigen receptor T-cell manufacturing. Vox Sang 2023;118:217-22.

Harrer 2022[364]	23 NHL	9.93 (5-14) [1-90 (1.3-3.0)]	2.55 (0.37-6.91)	63.7% (9.5-93.6)	94%	9.2	1 (21/23 met the target)	1 2 disposed	0.56
Tuazon 2019[365]	46		21.2 lymph		<40% in 41/92	11.3		0	

Legenda: r= correlazione tra CD3+ circolanti pre-aferesi raccolta CD3+ totale. NHL = linfomi aggressivi. Tisa = Tisagenlecleucel

INDICAZIONI 3.1.B

Al fine di ottimizzare il processo produttivo di cellule CAR-T, si raccomanda di stimare i volumi da processare durante la seduta linfocitoaferetica impiegando algoritmi che considerino la Collection Efficiency (CE%) ottenuta nel 90% delle raccolte della struttura operante, oltre ai linfociti CD3+ circolanti e alle altre variabili cliniche.

Sedute aferetiche addizionali o un prolungamento della seduta aferetica vanno proposte laddove non siano stati raggiunti i target minimi della raccolta, ovvero una quantità di cellule CD3+ totali inferiori a 1x10^9.

364 Harrer DC, et al. Apheresis for chimeric antigen receptor T-cell production in adult lymphoma patients. Transfusion. 2022; 62:1602–11.

365 Tuazon SA, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. Transfusion. 2019;59:1773-80.

QUESITO 3.2: Nei pazienti con linfomi B aggressivi che sviluppano complicanze dopo infusione di CAR-T è raccomandato il trasferimento in Rianimazione al fine di ottimizzare il rapporto tra esiti non desiderati (severità e durata di CRS, neurotossicità o altre complicanze) ed esiti desiderati (sopravvivenza, qualità della vita)?

L'Unità di Terapia Intensiva è un'area ospedaliera dotata di tecnologie avanzate (es. ventilatori) per il supporto delle funzioni vitali e di personale addestrato a fornire terapia di supporto avanzata e intensiva ai pazienti critici.

Dalla revisione sistematica della letteratura relativa all'assistenza in Terapia Intensiva dei pazienti con linfoma trattati con cellule CAR-T, le due casistiche più ampie (105 e 258 pazienti, rispettivamente) identificate sono quella statunitense del CAR-ICU[366] e quella europea del CARRTAS[367]. La frequenza di accesso alla Terapia Intensiva nelle due casistiche è simile: 27% e 34.7%, rispettivamente. Al contrario nelle casistiche pubblicate è estremamente variabile (7-85%) con un netto trend in riduzione negli ultimi anni verosimilmente per il

366 May H, et al. Cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor t-cell therapy: the car-icu experience. Crit Care med 2021;49 (suppl 1):23.

367 Azoulay EA, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. Lancet Haematol 2021; 8: e355–64.

miglioramento della selezione dei pazienti, dell'expertise dei centri ematologici nella gestione delle tossicità[368] e al miglioramento dei prodotti cellulari disponibili.[369] Le indicazioni EBMT/EHA 2021 includono criteri simili.[370]

I motivi dell'ingresso in ICU più frequentemente riportati[371] sono la CRS e/o l'ICANS, mentre altre cause sono la MAS, la sepsi, l'insufficienza renale, l'insufficienza respiratoria non CRS-relata, le aritmie, la sindrome da lisi tumorale. Tuttavia, tutti i pazienti trasferiti alla Terapia Intensiva manifestano CRS e due terzi dei pazienti hanno ICANS, con un'altissima porzione di pazienti trattati con steroidi e/o tocilizumab. Inoltre, circa la metà dei pazienti trasferiti in ICU ha instabilità emodinamica che si manifesta con ipotensione con una quota di pazienti che manifestano shock non-cardiogeno. Infine, un terzo dei pazienti necessità di intubazione oro-tracheale o ventilazione non invasiva.[372]

368 Shahzad M, Evolution in reaource utilization for unique toxicities related to chimeric antigen receptor t cell therapy from 2017 to 2020: a database review. Blood 2021;138 (suppl1): 4844.

369 Fowler NH, et al. Assessment of healthcare resource utilization and hospitalization costs in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma ucnergoing CAR-t cell therapy with tisagenlecleucel: results from the ELARA study. Transpl Cell Ther 2023; 29:60. e1-4.

370 Hayden PJ et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Ann Oncol 2021; 33:259.

371 Shahzad M, Evolution in reaource utilization for unique toxicities related to chimeric antigen receptor t cell therapy from 2017 to 2020: a database review. Blood 2021;138 (suppl1): 4844.

372 May H, et al. Cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor t-cell therapy: the car-icu experience. Crit Care med 2021;49 (suppl 1):23.

La maggioranza dei pazienti trasferiti in Terapia Intensiva ha score di severità SOFA[373] superiore a 3 (mediano al momento del trasferimento è score SOFA 4 e SAPS2 di 45) con un peggioramento durante la degenza in Terapia Intensiva (ad uno score mediano di 6).[374]

Sono stati sviluppati diversi sistemi di punteggio per stabilire la gravità della patologia nei pazienti in condizioni critiche (SOFA, APACHEII…). Questi sistemi sono moderatamente accurati nel predire la sopravvivenza individuale. Tuttavia sono uno strumento utile per il monitoraggio della qualità delle cure e per lo svolgimento di studi di ricerca perché consentono il confronto dei risultati tra gruppi di pazienti critici con sovrapponibili livelli di gravità di malattia. Inoltre sono impiegati come strumenti di triage in condizioni di carenza di risorse e permettono di poter seguire nel tempo l'evoluzione delle disfunzioni d'organo sul singolo paziente. Tuttavia Brown suggerisce che questi score non dovrebbero guidare le decisioni sul ricovero in Terapia Intensiva, sulla limitazione del trattamento e sulla determinazione della prognosi nei pazienti trattati con CAR-T e che lareversibilità della patologia sottostante è il fattore più importante per la sopravvivenza. Anche Azoulay[375]

(CARRTAS) conclude che, poiché le tossicità correlate alla CAR-T di per sé hanno una prognosi relativamente buona, le decisioni anticipate di fine vita dovrebbero essere inizialmente evitate, offrendo ai pazienti un trattamento rianimatorio massimale a tempo limitato (il cosiddetto ICU-TRIAL), strategia ampiamente utilizzata in pazienti critici con neoplasia ma ancora non studiata in questa popolazione specifica di pazienti ematologici.

373 Christian MD, et al. Triage: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. Chest 2014;146 (suppl 61S):e74S .
Valade S, et al. The use of ICU resources in CAR-T cell recipients: a hospital-wide study. Ann Intensive Care; 12:75.

374 Le Cacheaux C, et al. Clinical features and outcomes of chimeric antigen receptor T-cell patients admitted to the intensive care unit: a single center experience. Ann INtensive Care 2022,12 (suppl 1).

May H, et al. Cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor t-cell therapy: the car-icu experience. Crit Care med 2021;49 (suppl 1):23.

375 Azoulay EA, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. Lancet Haematol 2021; 8: e355–64.

La durata della degenza in ICU è abbastanza breve in tutte le casistiche (mediana di circa 5 giorni)[376] e la mortalità precoce nelle casistiche più recenti è inferiore al 5% ed è sostenuta principalmente dalle infezioni e dall'ICANS[377]. Tuttavia, oltre il 20% dei pazienti che ha richiesto il trasferimento in Terapia Intensiva risulta deceduto a 90 giorni, principalmente per progressione di malattia.[378] La necessità di terapie salvavita/supporto agli organi vitali all'ingresso in Terapia Intensiva (HR 1.8) sono predittori indipendenti dell'esito nello studio CARTTAS (HR 1.8) ma non incidono sulla sopravvivenza a lungo termine nello studio CAR-ICU. Inoltre, il ritardo di trasferimento alla Terapia Intensiva peggiora la prognosi in questa tipologia di pazienti[379] come nei pazienti critici in generale.[380] Infatti, la mortalità in Terapia Intensiva dei pazienti ricoverati per complicanze dopo terapia con CAR-T risulta inferiore a quella dei pazienti con linfoma in generale che richiedono trasferimento alla Terapia Intensiva.[381]

---

376 Patel A, et al. Chimeric antigen receptor (CART) cell therapy: experience from a specialist cáncer intensive care unit. Crit Care 202;26: suppl 1.

Le Cacheaux C, et al. Clinical features and outcomes of chimeric antigen receptor T-cell patients admitted to the intensive care unit: a single center experience. Ann Intensive Care 2022,12 (suppl 1).

377 Brown ART, et al. ICU resource use in critically ill patients following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:1184-7.
Henseley M, et al. Neurotoxicity in critically ill chimeric antigen receptor (Car) patients: the car-ICU experience. Crit Care Med 2021;49 (suppl 1): 221-

378 Brown ART, et al. ICU resource use in critically ill patients following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:1184-7.
Henseley M, et al. Neurotoxicity in critically ill chimeric antigen receptor 8Car) patients: the car-ICU experience. Crit Care Med 2021;49 (suppl 1): 221-

379 Brown ART, et al. ICU resource use in critically ill patients following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:1184-7.
Azoulay EA, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. Lancet Haematol 2021; 8: e355–64.

380 Cardoso LTQ, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. Crit Care 2011;15: R28

Oltre alle infezioni batteriche (HR 2.12), anche la fragilità del paziente (HR 2.51 fragilità misurata con il Clinical Frailty Score[382]) e dosi cumulative di corticosteroidi superiori a 1173 mg sono state associate ad una diminuzione della sopravvivenza e della sopravvivenza libera da progressione nello studio CAR-ICU.

La revisione delle procedure di ammissione ai reparti di Terapia Intensiva nelle maggiori istituzioni oncologiche statunitensi ha riportato alcuni criteri omogeneamente adottati per la selezione dei pazienti e riportati in tabella. In sintesi, la totalità dei centri ammette alla Terapia Intensiva i pazienti con CRS di grado 3-4 ma la maggioranza dei centri trasferisce in Terapia Intensiva frequentemente anche i pazienti con CRS di grado inferiore. Oltre l'80% dei centri statunitensi sceglie di trattare in Terapia Intensiva i pazienti con ICANS di grado 2 o superiore. Infatti, solo il 22% dei pazienti riportati da Brown soddisfava i criteri canonici di ammissione alla Terapia Intensiva, maquesto risultava associato ad una conseguente mortalità associata a tossicità da CAR-T molto bassa. Nel complesso, l'ammissione precoce in terapia intensiva è stata associata a un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti con neoplasie ematologiche.[383]

Tabella 12. Criteri di ammissione alla terapia intensiva nelle istituzioni statunitensi dello studio CAR-ICU

CRITERI di AMMISSIONE in ICU	MD Anderson	Cleveland	John Hopkins	Mayo	MSK	Miami	Michigan
CRS grado 3-4	x	x		x	x	x	x

381 Brown ART, et al. ICU resource use in critically ill patients following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:1184-7.

382 Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. Blood 2018; 131:515–24.

383 Peyrony O, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients, Ann Intensive Care 2019;9:110.
Kondakci M, et al. Interaction of increasing ICU survival and admittance policies in patients with hematologic neoplasms: a single center experience with 304 patients. Eur J Haematol 2019; 102:265-74.
Saillard C, et al. Early preemptive ICU admission for newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia patients. Leuk Res 2018; 68:29-31.
Wohlfarth P, et al. Incidence of intensive care unit admission, outcome and post intensive care survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2016; 57:1831-8.

ICANS grado 3-4	x	x	x	x	x	x	x
CRS grado 2				x	x	x	
ICANS grado 2				x	x	x	
CRS grado 2 & ipoperfusione d'organo	x	x		x	x	x	x
CRS grado 2 & ICANS grado ≥2	x	x		x	x	x	x
Necessità di vasopressori			x				
Necessità di ventilazione con FiO2 > 0.4			x				
Nuova insorgenza di aritmia cardiaca				x	x		
Alto rischio di sviluppare CRS grado 3-4 o di rapido deterioramento al momento di sviluppo dei sintomi	x	x		x	x		x
Preoccupazione di possibile scompenso del paziente e necessità di attento monitoraggio	x	x		x	x		X

INDICAZIONI 3.2

Un trattamento rianimatorio massimale deve essere offerto a tutti i pazienti trattati con CAR-T e che sviluppano tossicità.

Gli score prognostici non devono essere impiegati per giudicare l'appropriatezza del ricovero in Unità di Terapia Intensiva.

In base all'expertise acquisito dal singolo centro e alla disponibilità di risorse (personale infermieristico specializzato, ventilatori, monitor) possono essere considerati per trasferimento in Terapia Intensiva i pazienti che presentano sia CRS che ICANS di grado ≥ 2.

In base all'expertise acquisito dal singolo centro e alla disponibilità di risorse (personale infermieristico specializzato, ventilatori, monitor) possono essere considerati per trasferimento in Terapia Intensiva i pazienti che presentano CRS o ICANS di grado 1-2 ma sono a rischio di rapido deterioramento per carico di malattia, sedi di malattia (a rischio di compressione delle vie aeree, barrage o infiltrazioni vascolari, compressioni o perforazioni viscerali) o concomitante infezione.

Commento

Sulla base delle esperienze riportate in letteratura i criteri più frequentemente impiegati per selezionare i pazienti da avviare all'unità di terapia intensiva sono: a) la presenza di CRS grado 3-4 o ICANS grado 3-4; b) la presenza di car-HLH/MAS clinica; c) la necessità di supporto intensivo delle funzioni vitali (respiratoria, cardiocircolatoria, renale) indipendentemente dal grado di CRS e/o ICANS.

^ con Risonanza Magnetica Nucleare negativa per localizzazioni neurassiali e due rachicentesi con citologia negativa per localizzazione meningea.
[§]Anakinra e siltuximab non sono rimborsati attualmente per indicazione specifica (CRS, ICANS).

Discussione

Sono ancora molti i punti di discussione in questo ambito. Ad esempio, dati preliminari sui pazienti senza malattia attiva al momento dell'infusione di CAR-T hanno riportato una sopravvivenza libera da progressione ad un anno del 59% senza rilevanti tossicità, a dimostrazione della fattibilità e della necessità della terapia in questi pazienti a prognosi comunque sfavorevole.[384] Altri criteri di esclusione dal rimborso per la terapia con CAR-T attualmente vigenti in Italia, ma non contemplate dalle linee-guida internazionali, includono il pregresso trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche e un'età anagrafica inferiore ai 75 anni per Axicabtagene ciloleucel e Tisagenlecleucel.

L'evidenza relativa all'efficacia delle CAR-T CD19 in seconda linea di trattamento[385] e per la gestione dei FL R/R non trasformati si sta accumulando; tuttavia, i prodotti commerciali approvati da EMA con questa indicazione non sono rimborsati al momento attuale in Italia.

Si segnala che è stato di recente approvato l'impiego di emapalumab (monoclonale diretto al IFN-gamma) per la terapia della HLH: è stato segnalato inoltre il suo impiego con successo in un caso di carHLH/MAS.[386]

384 Wudhikarn K, et al. Low toxicity and excellent outcomes in patients with DLBCL without residual lymphoma at the time of CD19 CAR T-cell therapy. Blood Adv 2023 in press.

385 Shargian L ,et al. CAR-T cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2023;200:e4-e5.

386 Rainone M, et al. Interferon-γ blockade in CART-cell therapy–associated macrophage activation syndrome/hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood Adv 2023 in press.

Acronimi

DLBCL	Linfoma diffuso a grandi cellule B	ICANS	Neurotossicità associata a terapiecon cellule immuno-effettrici
FL	Linfoma follicolare	CRS	Sindrome da rilascio citochinico
MZL	Linfoma marginale	carMAS/HLH	Sindrome emofagocitica – da attivazione macrofagica
PMBCL	Linfoma mediastinico	R/R	Recidivato/refrattario
MCL	Linfoma mantellare	RT	radioterapia
OS	Sopravvivenza globale	IGEV	Immunoglobuline endovenose
PFS	Sopravvivenza libera da progressione	EEG	elettroencefalogramma
CAR-T	Linfociti con recettore T chimerico	HGBCL	Linfoma B ad alto grado
BAT	Best Available therapy	NS	Non statisticamente significativo
SE	Stato epilettico	SENC	Stato Epilettico non convulsivo

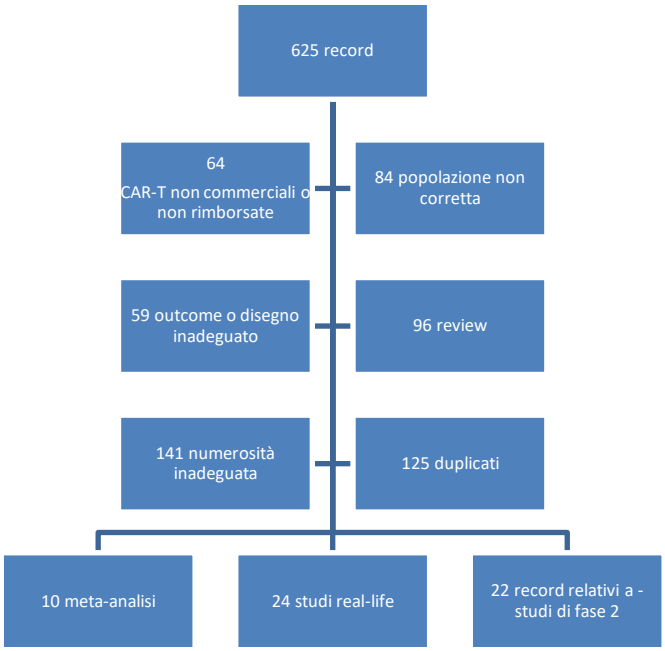
Ringraziamenti

Si ringraziano il dott. Alberto Castioni, Direttore della Neurorianimazione, Ospedale Bellaria di Bologna, e il dott. Marco Carbonara, Fondazione IRCC Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

APPENDICI

PRISMA Diagram per PICO
Tabelle GRADE
Moduli conflitti di interesse

PRISMA Diagram PICO 1.1.A e 1.1.B



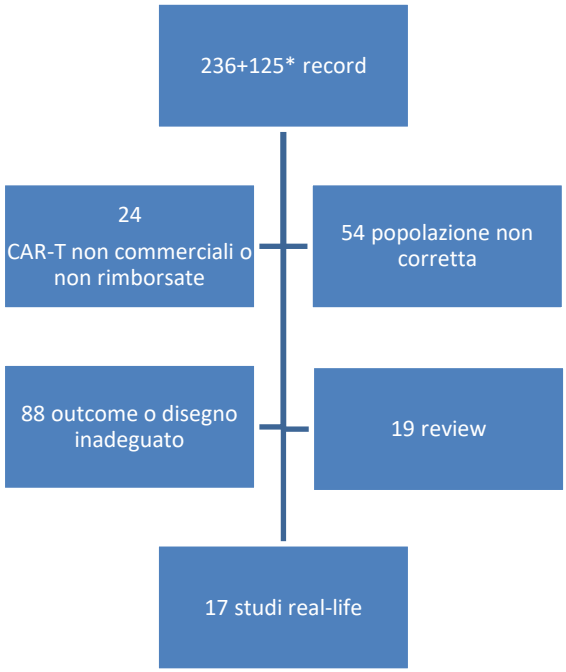
QUERY EMBASE

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma'
- AND
- 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp OR 'chimeric antigen receptor immunotherapy' OR 'chimeric antigen receptor t-cell'/exp OR 'chimeric antigen receptor t-cell' OR 'axicabtagene ciloleucel' OR 'tisagenlecleucel t' OR 'brexucabtagene autoleucel')
- AND
- 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de

QUERY PUBMED

- Diffuse large b-cell lymphoma OR mantle cell lymphoma
- AND
- Chimeric antigen receptor t cells
- AND
- ARTICLE TYPE: clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis

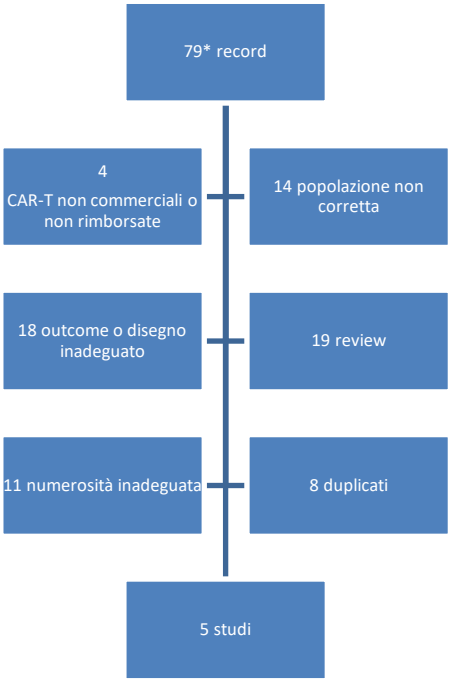
PRISMA Diagram PICO 1.2.A (SNC)



SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma'
- AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘ECOG performance status’

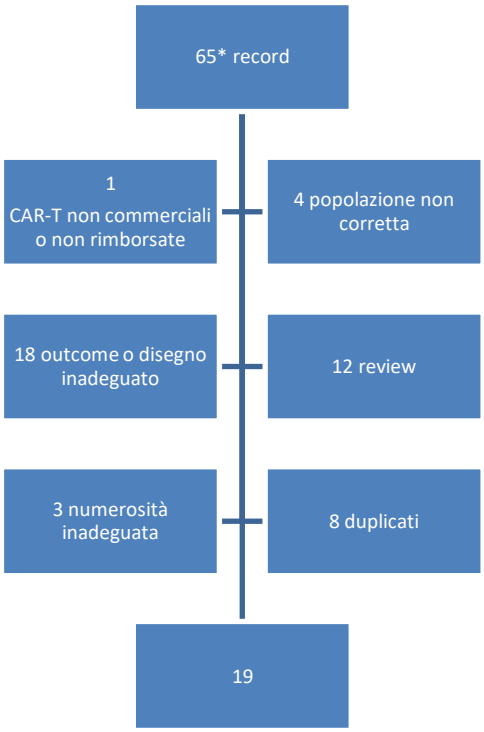
PRISMA Diagram PICO 1.2.B (thrombosis)



SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma'
- AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND thrombosis OR 'throboembolism' OR 'ischemic heart disease' OR dvt OR cardiac

PRISMA Diagram PICO 1.2.C e 2.5 (MDS e citopenie)



SPECIFIC QUERY EMBASE*

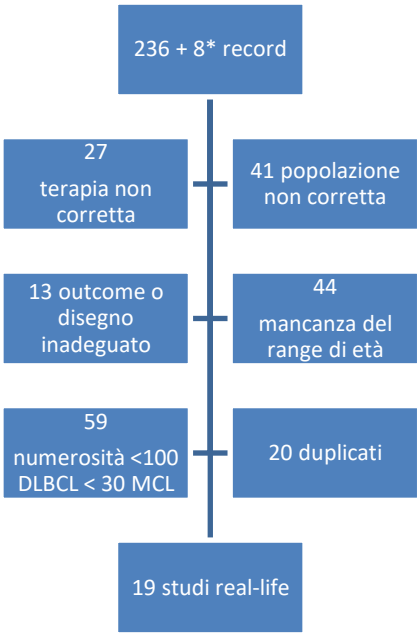
- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma'
- AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘myelodysplastic syndrome’ OR MDS

PRISMA Diagram PICO 1.2.D (PS)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma'
- AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘ECOG performance status’

PRISMA Diagram PICO 1.2.E (età)



SPECIFIC QUERY EMBASE*

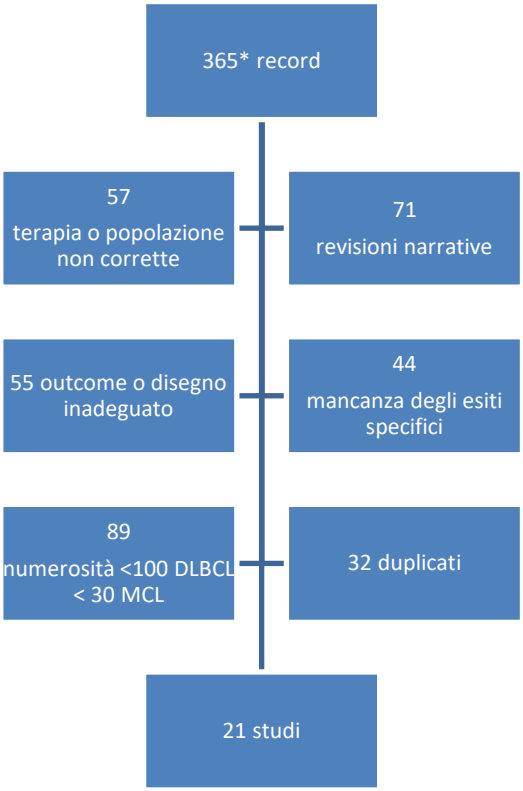
- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘registry’ OR ‘real world’

PRISMA Diagram PICO 1.3.A e 1.3.B (terapia ponte)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND bridg*

PRISMA Diagram PICO 2.1.A (tocilizumab)



SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND tocilizumab

PRISMA Diagram PICO 2.1.B e 2.2.B (steroidi)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND (dexamethasone OR 'corticosteroid')

PRISMA Diagram PICO 2.1.C; 2.2.C; 2.3.B (anakinra)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘anakinra’

PRISMA Diagram PICO 2.2.B (siltuximab)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘registry’ OR ‘real world’

PRISMA Diagram PICO 2.2.D, 2.2.F, 2.2G (comizialità)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

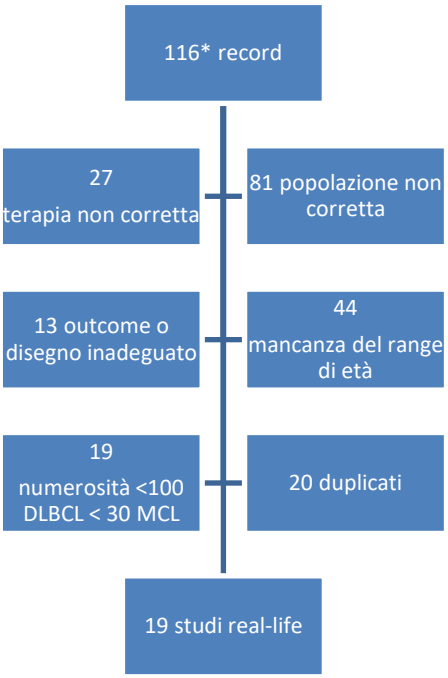
- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND seirzure
- AND ICANS OR neutrox*

PRISMA Diagram PICO 2.2.E (ipertensione endocranica)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘intracranical hypertension’ OR ‘brain edema’

PRISMA Diagram PICO 2.4.A e 2.4.B (profilassi infezioni)



SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- (immunoglobulin OR prophylaxis)
- AND infect*

PRISMA Diagram PICO 3.1.A e 3.1.B (volumi linfocitoaferesi e washout)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND apheresis OR washout

PRISMA Diagram PICO 3.2 (ICU)

SPECIFIC QUERY EMBASE*

- 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphoma' AND 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/exp
- AND ‘intensive care unit’

Tabella GRADE (*Evidence to Decision framework*) quesito 1.1.A

Effetti desiderabili	Grandi	Il miglioramento della sopravvivenza globale (del tutto sovrapponibile al miglioramento della sopravvivenza libera da progressione) associato alla terapia con CAR-T rispetto alla BAT è stato giudicato clinicamente rilevante e molto ampio rispetto alla sopravvivenza media di questa popolazione ma non può essere al momento rapportato a trattamenti da poco introdotti nella pratica clinica (polatumumab) o non ancora rimborsati (tafasitamab).
Effetti indesiderabili	Moderati	La frequenza con cui si presentano eventi avversi severi e potenzialmente fatali quali la CRS e ICANS è stata giudicata rilevante. Tuttavia, un'adeguata gestione clinica di questi eventi avversi fa sì che siano reversibili nella maggioranza dei casi e le complicanze fatali associate alla terapia si realizzano in meno del 5% dei pazienti trattati.
Qualità delle prove	Bassa	
Valori	Verosimilmente nessuna incertezza o variabilità	
Bilancio degli effetti	A favore	Il rapporto tra benefici e rischi della terapia con CAR-T è stato giudicato vantaggioso rispetto alla BAT, laddove la maggioranza

	dell'intervento	dei decessi in questa popolazione risulta imputabile alla progressione della malattia di base. Boeri M, Purdum AG, Sutphin J, et al. CAR T-cell therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: physician preferences trading off benefits, risks and time to infusion. Future Oncol. 2021; 17: 4697. Birch K, Kiu K, Baugardner J, et al. Patient preferences for second line treatment options in diffuse large B-cell lymphoma: a discrete choice experiment. J Clin Oncol. 2022;40 (16 suppl): e19558.
Risorse necessarie	Costi elevate	
Qualità delle prove (risorse)	Bassa	
Costo-efficacia	Probabilmente a favore dell'intervento	Marchetti M, Martelli E, Zinzali PL. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Italy. Blood 2018;132 (supplement 1): 4779.
Equità	Nessun impatto sull'equità	
Accettabilità	Si	
Fattibilità	Probabilmente si	

Tabella GRADE (*Evidence to Decision framework*) quesito 1.1.B

Effetti desiderabili	Grandi	Il miglioramento della sopravvivenza globale (del tutto sovrapponibile al miglioramento della sopravvivenza libera da progressione) associato alla terapia con CAR-T rispetto alla BAT è stato giudicato clinicamente rilevante e molto ampio rispetto alla sopravvivenza media di questa popolazione.
Effetti indesiderabili	Moderati	La frequenza con cui si presentano eventi avversi severi e potenzialmente fatali quali la CRS e ICANS è stata giudicata rilevante. Tuttavia, un'adeguata gestione clinica di questi eventi avversi fa sì che siano reversibili nella maggioranza dei casi e le complicanze fatali associate alla terapia si realizzano in meno del 5% dei pazienti trattati.
Qualità delle prove	Bassa	
Valori	Verosimilmente nessuna incertezza o variabilità	
Bilancio degli effetti	A favore dell'intervento	Il rapporto tra benefici e rischi della terapia con CAR-T è stato giudicato vantaggioso rispetto alla BAT, laddove la maggioranza dei decessi in questa popolazione risulta imputabile alla progressione della malattia di base. Boeri M, Purdum AG, Sutphin J, et al. CAR T-cell therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: physician preferences trading off benefits, risks and time to infusion. Future Oncol. 2021; 17: 4697 Birch K, Kiu K, Baugardner J, et al. Patient preferences for second line treatment options in diffuse large B-cell lymphoma:a discrete choice experiment. J Clin Oncol. 2022;40 (16 suppl): e19558 La maggioranza dei decessi in questa popolazione risulta imputabile alla progressione della malattia di base.
Risorse necessarie	Costi elevate	
Qualità delle prove (risorse)	Bassa	
Costo-efficacia	Probabilmente a favore dell'intervento	Marchetti M, Visco C. Cost-effectiveness of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. EHA Library. S302. HemaSphere 2022. Leukemia Lymphoma 2023 (in press)
Equità	Nessun impatto sull'equità	
Accettabilità	Si	

Fattibilità	Probabilmente si	

Tabella GRADE quesiti 1.2-1.3

Domanda	**Bilancio degli effetti**	**Qualità delle prove**	**Risorse necessarie**	**Limitazioni***	**Commenti**
1.2.A	Non so	Molto bassa	Mancano studi	Si	Attesa maggiore neurotossicità ma simile efficacia delle CAR-T nei pazienti con localizzazioni SNC. Pochi studi mirati. Limiti di rimborsabilità attuali.
1.2.B	Non so	Molto bassa	Mancano studi	Si	L'evidenza disponibile non dimostra un aumentato rischio nei pazienti con evento tromboembolico precedente stabilizzato. Tuttavia, l'evidenza è costituita da un unico studio.
1.2.C	Non so	Mancano studi	Mancano studi	Si	Mancano dati di sicurezza della terapia CAR-T in pazienti con documentata MDS. Limiti di rimborsabilità.
1.2.D	Non so	Molto bassa	Mancano studi	Si	Attesi esiti peggiori nei pazienti con ECOG>02. Pochi studi mirati. Limiti di rimborsabilità attuali.
1.2.E	Verosimilmente a favore dell'intervento	Bassa	Mancano studi	Si	Attesa maggiore tossicità ma simile efficacia delle CAR-T nei pazienti anziani. Pochi studi mirati. Limiti di rimborsabilità attuali
1.3.A	Non so	Molto bassa	Mancano studi	No	Attualmente bias di selezione non consentono confronto tra pazienti sottoposti a terapia ponte oppure no.
1.3.B	Varia	Molto bassa	Mancano studi	No	Attualmente bias di selezione non consentono confronto tra pazienti sottoposti a terapia locale o sistemica.

* Equità, accettabilità, applicabilità

Tabella GRADE quesiti 2.1-2.5

Domanda	**Bilancio degli effetti**	**Qualità delle prove**	**Risorse necessarie**	**Limitazioni**	**Commenti**
2.1.A	A favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	Si	Tocilizumab è ampiamente utilizzato nella pratica clinica per ridurre la durata e la severità della CRS. Non rimborsato in Italia ma approvato EMA con questa indicazione (2018).
2.1.B	A favore dell'intervento	Molto bassa	Verosimilmente irrilevanti	No	Mancano conferme dell'impatto negativo del trattamento steroideo sugli esiti della terapia con CAR-T. Al contrario gli steroidi sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica, con una limitata mortalità tossica della procedura.
2.1.C	Probabilmente a favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	Si	Anakinra è impiegato nella pratica clinica per trattare la CRS non responsiva a tocilizumab. Non sono disponibili studi specifici che valutino gli esiti dei pazienti trattati con anakinra con questa indicazione. Non rimborsato con questa indicazione.
2.2.A	A favore dell'intervento	Bassa	Mancano studi	Si	Vedi 2.2.C: la maggioranza dei pazienti che sviluppa neurotossicità ha una CRS spesso refrattaria.
2.2.B	A favore dell'intervento	Bassa	Verosimilmente trascurabile	No	Gli steroidi sono ampiamente usati nella pratica clinica per trattare l'ICANS. Le schedule di trattamento sono eterogenee. La sicurezza risulta inficiata solo per trattamenti prolungati.
2.2.C	A favore dell'intervento.	Bassa	Mancano studi	Si	La revisione della letteratura ha riportano numerose decine di pazienti trattati con parziale successo con anakinra per

					neurotossicità post-CAR-T. Mancano opzioni terapeutiche alternative in questi pazienti e il profilo di sicurezza del farmaco appare favorevole
2.2.D	A favore dell'intervento	Bassa	Verosimilmente trascurabile	No	Il rapporto tra i benefici e i rischi della profilassi anti-epilettica sono a favore data l'importante morbilità e mortalità associata alle complicanze comiziali maggiori. Tutta la letteratura è concorde che il farmaco di prima scelta sia il Levetiracetam.
2.2.E	Verosimilmente a favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	Si	La disponibilità di una unità intensiva dedicata al supporto neurologico non è diffusa sul territorio.
2.2.F	Verosimilmente a favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	Si	La disponibilità di una unità intensiva dedicata al supporto neurologico non è diffusa sul territorio.
2.2.G	A favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	No	
2.3.A	Verosimilmente a favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	No	
2.3.B	Verosimilmente a favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	No	I presidi di prevenzione anti-infettiva sono di impiego comune nei centri di terapia cellulare.
2.4	A favore dell'intervento	Bassa	Mancano studi	Si	Anakinra non è rimborsato per l'indicazione in oggetto.
2.5	A favore dell'intervento	Molto bassa	Mancano studi	Si	L'impiego del NGS per discriminare le ipocellularità dalle sindromi mielodisplastiche incipienti dopo terapia con CAR-T potrebbe non essere universalmente disponibile sul territorio.

* Equità, accettabilità, applicabilità

Tabella GRADE quesiti 3.1-3.2

Domanda	**Bilancio degli effetti**	**Qualità delle prove**	**Risorse necessarie**	**Limitazioni**	**Commenti**
3.1.A	A favore dell'intervento	Molto bassa	Rilevanti	Si	
3.1.B	A favore dell'intervento	Molto bassa	Rilevanti	Si	
3.2	A favore dell'intervento	Molto bassa	Rilevanti	Si	

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a ZIMZAMI PIER LUIGI

Nato/a a ARENZANO il 9-3-1959 C.F. ZMZPLG59C09A388K

Residente in 3 CAP 40138 Città BOLOGNA

Professione: PROFESSORE ORDINARIO EMATOLOGIA

E-mail PIERLUIGI.ZIMZAMI@UNIBO.IT Cellulare 7

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[X] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA CAR-T NEI LINFOMI A GRANDI CELLULE B

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Si", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [X]

1b Consulenza si [X] no [ ]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [X]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [X]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [X] no [ ]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [X] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
1b	GILEAD	TUE MASOLESITO	800 Euro	sdr il 24/5/2021
1b	GILEAD	TUE MONUMENTO	800 Euro	sdr il 6/2/2021

Ab	Giusto Mennatti (Accademia)	Insegnamento	850 Euro	Rivist. Pel 24/11/2021

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	/
n. 6b	/
n. 7a	/
n. 7b	/
n. 7c	Lunch meeting Mennatti SIS 2021 600 Euro
n. 7d	/
n. 8a	PI per calcolo Bologna Stadio ricostruttivo Zona 7 e Lezara

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 31/12/2021 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 31/12/2021 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 31/12/2021 Firma

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA ____CAR-T nei linfomi a grandi cellule B.__

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [x]

1b Consulenza si [x] no [ ]

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [x]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [x]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [x]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [x]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [x]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [x]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [x]

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [x]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [x]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [x]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [x]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [x]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [x]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [x]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

1b advisory board	Roche	Me medesimo	6.000,00 euro	Non attuale (31/12/2021)
1b advisory board	Takeda	Me medesimo	900,00 euro	Non attuale (23/02/2021)
1b lecture fee	Gilead-Sciences	Me medesimo	700,00 euro	Non attuale (07/05/2021)
1b lecture fee	Incyte	Me medesimo	1.610,00 euro	Non attuale (08/04/2021)
1b lecture fee	Janssen-Cilag	Me medesimo	1.350,00 euro	Non attuale (31/12/2021)

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data ____03/01/2022__ Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data ____03/01/2022____ Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data ____03/01/2022___ Firma _____

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o, inviato, per e-mail all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture, partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto Maurizio Martelli

Nato a Roma il 30 Luglio 1956 C.F. MRTMRZ56L30H501L

Residente in CAP00199 Città Roma _

Professione: Medico Professore Università

E-mail maurzio.martelli@uniroma1.it Cellulare

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza Università Sapienza Roma

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[X] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [X] no [ ]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [X]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
2b	Alexion	Dipartimento Univ	25.000 / anno	2022
2b	Bayer	Dipartimento Univ	20.000/anno	2021

2b	Pfizer	Dipartimento Univ	20.000/ anno	2021
2b	CSL / boering	Dipartimento Univ	10.000/anno	2021
2b	Incyte	Dipartimento Univ	25.000/anno	2021
2b	Novartis	Dipartimento Univ	25.000/ anno	2021
2b	Sovi	Dipartimento Univ	20.000/anno	2021
3b	Accademia medicina: CAR-to meet project Lazio FAD	Me medesimo	2.000	2021
3b	Accademia Medicina CAR-T webinar 2021 Rolling updated part I e II FAD	Me medesimo	1.500	2021
3b	Gilead KTE-X19 CAR-T project	Me medesimo	1000	2021
3b	Accademia medicina CAR-T FORUM: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica FAD	Me medesimo	1000	2021
	Gilead: Reimaging medicine with CAR-T	Me medesimo	1.000	2021

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	Grant e spese viaggio alloggio per Simposi Novartis e Gilead SIE 2021
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Roma 17 Dicembre 2021 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Roma 17 Dicembre 2021 Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Roma 17 Dicembre 2021 Firma _____

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a Andrés José María Ferreri

Nato/a a Argentina il 22/8/1962 C.F. FRRNRS62M22Z600E

Residente ir :hi 16 CAP 20054 Città Segrate (MI)

Professione: Medico

E-mail ferreri.andres@hsr.it Cellulare

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza IRCCS Ospedale San Raffaele

Inquadramento professionale: [x] Dipendente ente privato [ ] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[x] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[X] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [x]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [x]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [x]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [x]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [x]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [x]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [x]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
1 e 2	Kite Gilead, Novartis, Juno	AJMF	A tantum	2020 e 2021

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 21/12/2021 Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 21/12/2021 Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 21/12/2021 Firma _____

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comportera l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto RICCARDO SACCARDI

Nato a FIRENZE il 20/04/1956 C.F. SCCRCR56D20D612H

Residente in ' CAP 50126 Città FIRENZE

Professione: MEDICO

E-mail riccardo.saccardi@aouc.unifi.it Cellulare

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza AOU Careggi – Largo Brambilla 3 50134 Firenze

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ]

altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[X] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA **CAR-T NEI LINFOMI A GRANDI CELLULE B**

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Si", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [ ]

1b Consulenza si [X] no [ ]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [] no [X]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [] no [X]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [] no [X]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [x]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

/

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
1B	KITE GILEAD ADVISORY BOARD "Axi-cel 2L DLBCL	ME MEDESIMO	€1000 LORDO PER L'EVENTO	04/11/2021
	NOVARTIS: "Il panorama terapeutico nel trattamento del DLBCL a due anni dall'approvazione delle CAR-T cells in Italia: attualità e prospettive future"	ME MEDESIMO	€1000 LORDO PER L'EVENTO	18/11/2021
	Web-based Advisory Board GILEAD "DLBCL: la seconda linea di terapia	ME MEDESIMO	€750 LORDO PER L'EVENTO	25/11/2021

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	**Descrizione**
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	

n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 12/01/2022 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 12/01/2022 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 12/01/2022 Firma

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche.
La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a __LUCA FUMAGALLI_____

Nato/a a ___LECCO_____ _il ___05/08/1976_____C.F. _FMGLCU76M05E507I_

Residente in __[illegible]_____ CAP ____20831_____Città ____SEREGNO_____

Professione: ___DIRIGENTE MEDICO SPECIALISTA IN ANESTESIA E RIANIMAZIONE_____

E-mail _luca.fumagalli@istitutotumori.mi.it_ Cellulare ___[illegible]3_____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza __IRCCS Istituto Nazionale dei tumori di Milano

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [x] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[x] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[x] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA : CAR-T nei linfomi a grandi cellule B

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Si", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [x]

1b Consulenza si [ ] no [x]

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [x]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [x]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [x]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [x]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [x]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [x]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [x]

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [x]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/

azienda farmaceutica si [ ] no [x]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [x]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [x]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [x]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [x]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/ Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data __10/01/2022____ Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data _10/01/2022_____ Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _10/01/2022_____ Firma _____

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a GIORGIA GOBBI

Nato/a a PIACENZA il 11.09.1975 C.F. GBB GRG 75P 51G 535X

Residente in MILANO CAP 20135 Città MILANO

Professione: COORDINATORE INFERMIERISTICO

E-mail giorgia.gobbi@istitutotumori.mi.it Cellulare

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[x] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[x] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA CAR-T CELLS NEI LINFOMI A GRANDI CELLULE B

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "SI", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [ ]

1b Consulenza si [no [x]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [x]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [x]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [x] no [ ]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [x]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [x]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [x]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [x]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [x]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no x[ ]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [x]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [x]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no x[ ]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [x]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [x]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [x]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
2c	STUDIO ERCONGRESSI/GILEAD	ME MEDESIMO	700 euro	Luglio 2021

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 8.02.2022 Firma Giorgio Costa

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 8.02.2022 Firma Giorgio Costa

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 8.02.2022 Firma Giorgio Costa

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@orcongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a MASSIMO MARTINO

Nato/a a REGGIO CAL. il 13.05.65 C.F. MRTMSM65E13H224P

Residente in REGGIO CAL. CAP 89132 Città REGGIO CALABRIA

Professione: MEDICO CHIRURGO

E-mail DR.MASSIMOMARTINO@GMAIL.COM Cellulare [illegible]

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza C.T.M.O GOM BMM REGGIO CAL.

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[X] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA CART NEI LINFOMI A GRANDI CELLULE E

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Si", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [X]

1b Consulenza si [ ] no [X]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [X]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [X]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [X]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [X]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione e relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 16.12.2021 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 16.12.2021 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 16.12.2021 Firma

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggeriscedi dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) I soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LGsarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a MARIA GUARINO

Nato/a a Castelnovo ne' Monti_il 25/2/59_C.F. GRMNRA59B65C219M

Residente in Bologna CAP 40138_Città Bologna

Professione: Neurologa

E-mail maria.guarino@aosp.bo.it Cellulare

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza _IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna

Inquadramento professionale: [] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ]

altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[X] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[X] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA ***CAR-T nei linfomi a grandi cellule***

B. *Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.*

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [X]

1b Consulenza si [ ] no [X]

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [X]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [X]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anniha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [X] no [ ]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8° E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5(aggiungere righe se necessario)

Interesse [impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	Partecipazione come relatore su Complicanze neurologiche delle CAR-T a convegno CAR-T TEAM preceptorship il 30 Novembre 2021 a Bologna con promessa di compenso (non ancora precisato) (accordi economici tra IRCCS Policlinico S.Orsola e Novartis)
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 20/12/21 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 20/12/21 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _____ Firma _____

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a __Paolo Corradini_____

Nato/a a __Torino_____il __22/07/1961____C.F. ___CRRPLA61L22L219K_____

Residente in _ . __CAP __ ____Città ___ ro ____

Professione: __Professore di Ematologia_____

E-mail _paolo.corradini@unimi.it___ Cellulare __n.a._____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza _Università degli Studi di Milano_____

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [✓] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ]

altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[✓] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[✓] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _ linee guida SIE sulle CAR – T nei linfomi a grandi cellule B __

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego — si [ ] no [✓]

1b Consulenza — si [✓] no [ ]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni — si [ ] no [✓]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) — si [ ] no [✓]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. — si [✓] no [ ]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia — si [ ] no [✓]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche — si [ ] no [✓]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli — si [ ] no [✓]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. — si [ ] no [✓]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [✓]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [✓]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [✓]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [✓]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [✓]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [✓]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [✓]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [✓]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o dntore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 7 Feb 2022 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 7 Feb 2022 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 7 Feb 2022 Firma

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a DAVIDE ROSSI SEBASTIANO

Nato/a a GENOVA il 30.07.1977 C.F. RSSDVD77L30D969H

Residente in _ 2 CAP 23807 Città MERATE (LC)

Professione: MEDICO

E-mail DAVIDE.ROSSI@ISTITUTO-BESTA.IT Cellulare +39 [illegible] 56

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza FONDAZIONE - IRCCS - ISTITUTO NEUROLOGICO C. BESTA

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[X] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[X] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA REVISIONE ESTERNO DELLE LG SU CAR-T NSI LINFOMI A Cellule B

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "SI", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [X]

1b Consulenza si [ ] no [X]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [X]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [X]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [✓]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [✓]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [✓]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [✓]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [✓]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [✓]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [✓]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [✓]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [✓]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 18.01.2022 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 18.01.2022 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 18.01.2022 Firma

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche.
La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (scope) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it.
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coadiuvare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni* a CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a _Armando Santoro_____

Nato/a a _Messina __il _16/07/1950_____C.F. SNTRND50L16F158L_____

Residente in __Milano \ __ CAP _20129___Città __Milano_____

Professione: _Medico Oncologo Ematologo _____

E-mail _armando.santoro@cancercenter.humanitas.it_____ Cellulare _ _____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza _Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI) Via Manzoni 56____

Inquadramento professionale: [x] Dipendente ente privato [ ] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[x] non socio (in corso di iscrizione)

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[X] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _REVISORE ESTERNO delle linee guida su CAR-T nei linfomi a grandi cellule B._____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "SI", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego — si [ ] no [X]

1b Consulenza — si [X] no [ ]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni — si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) — si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. — si [X] no [x]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia — si [ ] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche — si [X] no [ ]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli — si [ ] no [x]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. — si [ ] no [x]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [x]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [✓]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [✓]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [✓]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [✓]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [✓]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [✓]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data _13/1/2022_____ Firma Prof. Armando Santoro

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data _13/1/2022_____ Firma Prof. Armando Santoro

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _13/1/2022_____ Firma Prof. Armando Santoro

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche.
La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it.
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto FRANCESCO MERLI

Nato/a a REGGIO EMILIA il 26-12-1959 C.F. MRLFNC59T26H223K

Residente in REGGIO EMILIA CAP 42123 Città REGGIO EMILIA

Professione: DIRETTORE SC EMATOLOGIA

E-mail merli.francesco@ausl.re.it Cellulare :

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza AZIENDA USL-IRCCS DI REGGIO EMILIA

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato **[X] Dipendente ente pubblico** [ ] Libero Professionista [ ]

altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[X] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA: **CAR-T NEI LINFOMI A GRANDI CELLULE**

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego — si [ ] no [ ]

1b Consulenza — **si [X]** no [ ]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni — si [ ] **no [X]**

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) — si [ ] **no [X]**

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. — **si [X]** no [ ]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia — **si [ ] no [X]**

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche — **si [ ] no [X]**

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli — **si[ ] no [X]**

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. — si[] **no[X]**

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [X]

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [X]

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [X] no [ ]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [X]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
1b, 2c	Novartis Farma S.p.A.	Me medesimo		Non attuale – ottobre 2021

1b, 2c	Gilead	Me medesimo		Non attuale – novembre 2021
1b, 2c	Accademia Nazionale di Medicina	Me medesimo		Non attuale – 2021
1b, 2c	MAPROVIDER	Me medesimo		Non attuale – novembre 2021

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	- Working Group CAR-T (MAPROVIDER) – 30-11-2021 - CAR-T Forum Dalle Evidenze Scientifiche alla Pratica Clinica (Sentrix per conto di GILEAD) – 03-11-2021 - Simposio Novartis – sessione "Tisagenlecleucel nei LNH: scriviamo insieme una nuova pagina dell'ematologia" – 25-10-2021 - CAR-T webinair 2021. Rolling updates (ACCMED) – 08-10-2021 - CAR-ToMEET (progetto di miglioramento) (ACCMED) – aprile-settembre 2021
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 21-01-20221 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.
Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 21-01-20221 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 21-01-20221 Firma

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica [illegible] valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze [illegible] legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e [illegible] coinvolti a qualunque titolo nelle attività della stessa promuove, tra l'[illegible] richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse [illegible] con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto del Codice di Condotta SIE e del Manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e/o di [illegible] altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità nel giudizio.
Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualsiasi entità commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, accademiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (scopo) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale metodologico, pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@pcongressi.it.
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni.

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *membership*, partecipazioni o *joint venture*, *partecipazioni* a CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (in sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a Francesca Bonfiori
Nato/a a Ferrara il 13-10-69 C.F. BNFFNC69R53D548Z
Residente in Bologna CAP 40125 Città Bologna
Professione: medico
E-mail francesca.bonfiori@aosp.bo.it Cellulare
Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza IRCCS AOU di Bologna
Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[X] socio

[ ] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[X] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni pazienti)

[ ] componente segreteria tecnico - organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA LG: CAR-T CELLS x LINFOMI B A GRANDI CELLULE e LEUCEMIE LINFOBLASTICHE RECIDIVANTI REFRATTARI

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è SI e è necessario fornire maggiori informazioni sulle attività in essere al momento.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (inteso come coniuge, convivente, figli e genitori fino al 3° grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [X]

1b Consulenza si [ ] no [X]

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [X] no [ ]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [X] no [ ]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [X]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

ossiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito ll'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o copyright (inclusi le domande in corso) si [ ] no [ ]

5b Know-how o diritto di autore relativo ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [ ]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ha fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si [ ] no [ ]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [ ]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [ ]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [ ]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [ ]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [ ]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale" Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]
partecipazione a Progetto ricerca organizzare	Nonantola	me medesimo		30 nov-1 dic

a Bologna 3 con il mio ospedale

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 5/2/22 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 5/2/22 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 5/2/22 Firma

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche.

La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni *a joint venture*, *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG.

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).

La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a Giacomo Monti

Nato/a a Como il 21/03/1981 C.F. MNTGCM81C21C933Y

Residente in CAP 20055 Città Vimodrone (MI)

Professione: Medico Chirurgo

E-mail monti.giacomo@hsr.it Cellulare

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza Università Vita-Salute San Raffaele/ IRCCS San Raffaele Milano

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [x] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[x] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[ ] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

[x] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA Linee Guida CAR-T cells per i linfomi B a grandi cellule e mantellari recidivati/refrattari

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Si", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. **IMPIEGO E CONSULENZA**

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [x]

1b Consulenza si [ ] no [x]

2. **SUPPORTO ALLA RICERCA**

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [x]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [x]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [x]

3. **PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI**

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [x]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [x]

4. **INVESTIMENTI**

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [x]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [x]

5. **PROPRIETA' INTELLETTUALE**

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [x]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [x]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [x]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [x]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [x]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [x]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [x]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [x]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Data 06/06/2022 Firma

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 27/6/2023 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 27/6/2023 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _____

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.
Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio. Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.
Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito http://www.siematologia.it/.
La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteriasie@ercongressi.it
Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

(i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazion;

(ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

(iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture* *partecipazioni a* CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG;

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.
Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: (i) piena partecipazione con *disclosure* pubblica dell'interesse (ii) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale (iii) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni ed al processo).
La compilazione del presente modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro nel caso di progetto LG.

Il sottoscritto/a Mauro Montanari

Nato/a a Jesi (Ancona) il 10/09/1966 C.F. MNTMRA66P10E388Z

Residente in _____ CAP _____ Città Senigallia

Professione: Medico

E-mail mauro.montanari@ospedaliriuniti.marche.it Cellulare _____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza SOD Medicina Trasfusionale Azienda Ospedali Riuniti Ancona

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [X] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro _____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

[X] non socio

Ruolo nelle LG SIE:

[ ] componente Comitato Strategico (CSt)

[X] componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

[ ] componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

[ ] componente Comitato Scientifico (CSc)

1

Data 06/06/2022 Firma _____

[ ] componente Comitato Esterno (CE)

[ ] Stakeholder (es. associazioni presenti)

[ ] componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA Linee guida CAR-T cells per i linfomi B a grandi cellule e mantellari recidivati/refrattari

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego si [ ] no [X]

1b Consulenza si [ ] no [X]

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni si [ ] no [X]

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [ ] no [X]

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [X]

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [X]

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [X]

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [X]

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [X]

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

Data 06/06/2022

Firma

5a Brevetti, marchi registrati o *copyrighi* (incluse le domande in sospeso) si [ ] no [X]

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [X]

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/ azienda farmaceutica si [ ] no [X]

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [X]

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [X]

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [X]

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [X]

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [X]

***

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a E' mai stato "*principal investigator*" di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	**Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse** [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	**Soggetto cui si riferisce l'interesse** [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	**Importo del Pagamento o valore monetario** [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	**Periodo di riferimento dell'interesse** [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

finalità di partecipazione.

Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 06/06/2022 Firma

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data 06/06/2022 Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data 06/06/2022 Firma

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data 06/06/2022 Firma