

PREPARAZIONE E INVIO DEI LINFOCITI PER CAR T

Aurora Vassanelli

US Banca cellule e tessuti

UOC Medicina Trasfusionale – AOUI VR

La sottoscritta, Dott.ssa Aurora Vassanelli
in qualità di Relatore,

dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto,
NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi;
e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di
interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare
le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Verona, 29 settembre 2022

A. Vassanelli

Il programma di cura con prodotto CAR T è un **processo complesso ed articolato**, che richiede un **elevato standard operativo del centro di cura**, in grado di garantire

- **livelli di eccellenza nella capacità di cura**
- **elevata capacità di controllo dei processi**
- **grande efficienza nella pronta gestione di complicanze ed eventi avversi**
- **attenta e scrupolosa tracciabilità dei processi e dei prodotti**
- **rigoroso rispetto della normativa e degli standard di riferimento**

COMPLESSITA'

Il prodotto **nasce come prodotto cellulare** (linfocitoafèresi)
e **viene trasformato in FARMACO**

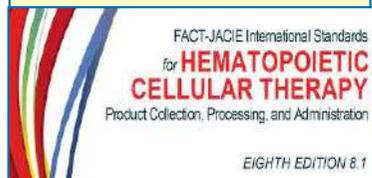
Coinvolge unità operative diverse, richiede competenze diverse, sottostà a leggi e standard pertinenti ai Programmi Trapianto: Unità Cliniche, Unità di Raccolta Cpp, Unità di Processazione e alla Farmacia (AIFA)

Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)".

Rep. Atti n. 69/CSR del 5 maggio 2021

ASR 49 /2021

ASR 29 /2021

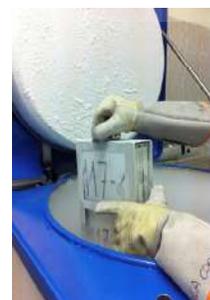


prodotto cellulare



ATMP

DM 16 01 2015



Farmaco (IEC- ATMP)

Farmaco (IEC- ATMP)

Il centro produce
in house ATMP, tra cui CAR T

Il centro dispone di una CELL FACTORY
che viene **certificata da AIFA per la
produzione di ATMP**
(DM 16 01 2015 – Standard GMP)

**L'Unità di raccolta afferente al PT,
è certificata CNT-CNS e JACIE**

**L'Unità di Processazione – TE
afferente al PT è certificato
CNT-CNS e JACIE**

**agiscono per le parti di propria
competenza**

Il centro ***utilizza CAR T commerciali,***
prodotte dalle Companies

LE COMPANIES AUTORIZZATE ALLA
PRODUZIONE DELLE CAR T
procedono alla
**QUALIFICAZIONE DEI CENTRI
AUTORIZZATI**
in quanto fornitori di starting material

KITE – GILEAD
(consolidata, AIC)

NOVARTIS
(consolidata, AIC)

Altra Company
??

JANSSEN
(sperimentale)



Il **primo requisito** è che il centro di cura sia autorizzato ad eseguire il programma di cura con prodotto CAR T (AIFA)

- ❑ **Certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive EU**
- ❑ **Accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione**
- ❑ **Disponibilità di un'unità di Terapia intensiva e rianimazione**
- ❑ **Presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze**

0041282-10/04/2019-AIFA-AIFA_OC-P



Roma,

Direzione Generale AIFA
SEDE

Oggetto: Criteri individuati dalla CTS ai fini dell'individuazione dei centri prescrittori delle terapie CAR-T

Come richiesto, si trasmette il parere espresso dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) relativo ai centri in oggetto, così come emendato nella seduta del 3-5 aprile 2019.

La CTS ha ritenuto utile sottolineare, innanzitutto, che la scelta dei Centri clinici che potranno essere sottoposti alla qualifica da parte delle ditte spetta necessariamente alle Regioni. A tal fine, la Commissione ritiene opportuno proporre i seguenti criteri minimi, che ovviamente dovranno affiancarsi alle autorizzazioni previste per legge:

- Certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive EU;
- Accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
- Disponibilità di un'unità di Terapia Intensiva e rianimazione;
- Presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Si rimane a disposizione per ogni ulteriore informazione necessaria.

Il Dirigente
Alessandra Dell'Utri



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Bur n. 87 del 29/06/2021

29-06-2021

(Codice interno: 451214)

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 757 del 15 giugno 2021

Recepimento Accordo n. 49/CSR del 5 maggio 2021 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente: "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)". Decreto Legislativo 28 agosto 1997, n. 281.

[Sanità e igiene pubblica]

Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)".

Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021

05-05-2021

2.1. REQUISITI ORGANIZZATIVI DELL'UNITÀ CLINICA

2.1.1. Requisiti organizzativi specifici

2.1.1.1. Struttura organizzativa

2.1.1.1.1. L'Unità Clinica è una struttura sanitaria ad alta specialità con mezzi, attrezzature e personale specificatamente formato, dove si svolge l'attività clinica di trapianto di CSE, che include la somministrazione di chemioterapia (regime di condizionamento) e infusione di CSE, ed in caso di autorizzazione/accreditamento per attività di trapianto allogenico anche la somministrazione di DLI e di cellule immuno-effettrici/prodotti di terapia cellulare.





PROGRAMMA DI CERTIFICAZIONE DEI CENTRI DI RACCOLTA, PROCESSAZIONE, CONSERVAZIONE E DISTRIBUZIONE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (CSE)

Si certifica che il

Programma Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche

Programma Trapianti Congiunto Adulto/Pediatrico
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Direttore Dott. Fabio Benedetti

ha ottenuto la certificazione da parte del Centro Nazionale Trapianti/Centro Nazionale Sangue in conformità al Decreto Legislativo 191/2007 e Decreto Legislativo 15/2010.

Il Centro è stato certificato in data **10/02/2021** per le seguenti attività:

- Valutazione e Selezione del donatore (Autologo/Allogeneico)
- Raccolta di Cellule Staminali Emopoietiche PB/BM
- Processazione e conservazione di Cellule Staminali Emopoietiche **IT001250**
- Distribuzione di Cellule Staminali Emopoietiche

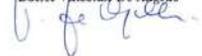
Data di verifica: 7-8/11/2019 **Data di scadenza: 7/11/2021**

Team di valutazione:

Dr.ssa Letizia Lombardini


Dr.ssa Simonetta Pupella


Il Direttore Centro Nazionale Trapianti
Dottor Massimo Cardillo


Il Direttore Centro Nazionale Sangue
Dottor Vincenzo De Angelis


**The Joint Accreditation Committee
ISCT-EBMT (JACIE)**

hereby declares that

Programma Trapianto Adulto e Pediatrico,
AOU Integrata Verona
Verona, Italy

has been found to meet the standards as set out in the FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy, edition 7 in the following area(s):

Autologous & Allogeneic Transplantation in Adult Patients
Autologous & Allogeneic Transplantation in Paediatric Patients
Collection of HPC, Marrow
Collection of HPC, Apheresis
Cell Processing - minimally manipulated


Isabel Sánchez-Ortega
 EBMT Medical Officer


Lynn Manson
 Chair, JACIE Accreditation
 Committee

985
04/03/2021
03/03/2025



Programma Trapianti
Gruppo Interdisciplinare
CAR T



Segnalazione del
paziente, WUP



Plan

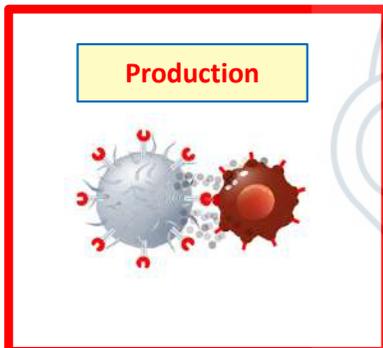


Collection



TE: gestione prodotto: a
fresco/criopreservato

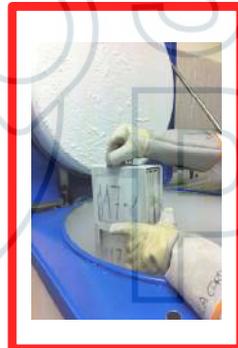
invio a fresco o crio



Company



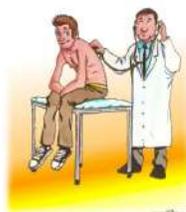
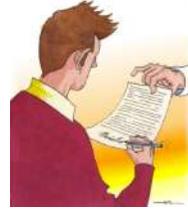
Farmacia + TE: ricevimento e controllo,
stoccaggio e rilascio a Unità Clinica



Unità Clinica :
infusione e gestione
complicanze



Richiesta del CT di donazione linfociti



Convocazione del donatore, consenso, Work UP



Plan Comunicato a CT, TE



Collection



Export- SEC



TE: gestione prodotto: a fresco

Invio prodotto criopreservare



- **Contesto generale nel quale si applica la gestione del prodotto cellulare**
- **Aspetti organizzativi**
- **Aspetti tecnici ed operativi**

Linfocitoferesi

- **Procedura aferetica PRODUTTIVA** : si ottiene prodotto cellulare, che deve essere gestito, secondo quanto previsto dalla normativa e dagli standard nazionali ed internazionali

Il **prodotto cellulare che si ottiene** viene gestito secondo le **prescrizioni della normativa** del mondo sangue : L 219/2005, DM 02-11-2015, Standard di Medicina Trasfusionale, ASR 29/2021

di cellule e tessuti : DLgs 191/2007, DLgs 16/2010 s.m.i., DLgs 256/2016, comprese le norme per import-export di cellule e tessuti, DM 10-10-2012, DM 29-07-2015

di prodotti di terapie cellulari avanzate DM 16-01-2015

- **Rientra tra le attività dell'Istituto dei Tessuti (TE)**: autorizzate e accreditate dalla Competent Authority nazionale e regionale (ASR 49 / 2021). Può afferire a una struttura trasfusionale o no

- **L'Istituto dei Tessuti (TE): deve afferire ad un programma trapianto CSE** : in Italia è la sola Unità che può effettuare rilascio di prodotti cellulari e che attribuisce il SEC ai prodotti cellulari (ASR 49 / 2021; DLgs 16/2010 s.m.i., DLgs 256/2016); è responsabile delle procedure di export dei prodotti cellulari (DM 10-10-2012, DM 29-07-2015)

➤ **Contesto generale nel quale si applica la gestione del prodotto cellulare**

➤ **Aspetti organizzativi**

➤ **Aspetti tecnici ed operativi**

Il TE gestisce il trasferimento verso il Laboratorio di produzione in house (SEC), secondo indicazioni della Cell Factory (a fresco)

Il TE gestisce il rilascio verso il Laboratorio di produzione della Company (export, SEC), secondo accordi specifici e seguendo le indicazioni della Company stessa (a fresco, crio)

Il centro produce
in house ATMP, tra cui CAR T

Il centro ***utilizza CAR T commerciali***,
prodotte dalle Companies

Il centro dispone di una CELL FACTORY
che viene **certificata da AIFA per la
produzione di ATMP**
(DM 16 01 2015 – Standard GMP)

LE COMPANIES AUTORIZZATE ALLA
PRODUZIONE DELLE CAR T
procedono alla
**QUALIFICAZIONE DEI CENTRI
AUTORIZZATI**

**L'Unità di raccolta afferente al PT,
è certificata CNT-CNS e JACIE**

in quanto fornitori di starting material

**L'Unità di Processazione – TE
afferente al PT è certificato
CNT-CNS e JACIE**

KITE – GILEAD
(consolidata, AIC)

NOVARTIS
(consolidata, AIC)

**agiscono per le parti di propria
competenza**

Altra Company
??

JANSSEN
(sperimentale)

Per la produzione di CAR T da parte di una Company commerciale, se il laboratorio di produzione è all'estero, con il certificato CNT-CNS e accreditamento JACIE con cui **la Regione autorizza il centro di cura al trattamento con CAR T il centro chiede a CNT autorizzazione del TE a export di TNC**

Report for EU TE Code IT001250

Name of TE	Centro di Criopreservazione -UOC Medicina TrASFusionale		
Competent Authority	IT029-Italian National Transplant Center		
Hospital Name	Policlinico GB Rossi		
Country	Italy		
Address	Piazzale Ludovico Antonio Scuro, 1 37134 Verona	Phone +390458124321 - 4738	E-mail aurora.vassanelli@aovr.veneto.it
Status	Active		
Competent Authority	IT029-Italian National Transplant Center		
Name of Licence Holder		Last Update	07-Nov-2019
Type of Authorisation	System site inspection		

End date	Type of tissues/cells	Detail	Activities							
			Procurement Donation	Testing	Preservation	Processing	Storage	Distribution	Import	Export
	Progenitor Cell, Hematopoietic, Bone Marrow	Autologous			A	A	A	A		
		Allogeneic Related			A	A	A	A	A	A
		Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	A
	Progenitor Cell, Hematopoietic, PBSC	Autologous			A	A	A	A		
		Allogeneic Related			A	A	A	A	A	A
		Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	A
	Progenitor Cell, Hematopoietic, Cord Blood	Autologous								
		Allogeneic Related								
	Mature Cell, T Cell	Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	
		Autologous								
		Allogeneic Related			A	A	A	A	A	A
		Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	A

A - Authorized
S - Suspended
R - Revoked
C - Ceased activity

Report for EU TE Code IT001250

Name of TE	Centro di Criopreservazione -UOC Medicina TrASFusionale		
Competent Authority	IT029-Italian National Transplant Center		
Hospital Name	Policlinico GB Rossi		
Country	Italy		
Address	Piazzale Ludovico Antonio Scuro, 1 37134 Verona Italy	Phone +390458124321 - 4738	E-mail aurora.vassanelli@aovr.veneto.it
Status	Active		
Competent Authority	IT029-Italian National Transplant Center		
Name of Licence Holder		Last Inspection Date	07-Nov-2019
Type of Authorisation	System site inspection		

End date	Type of tissues/cells	Detail	Activities							
			Procurement Donation	Testing	Preservation	Processing	Storage	Distribution	Import	Export
	Progenitor Cell, Hematopoietic, Bone Marrow	Autologous			A	A	A	A		
		Allogeneic Related			A	A	A	A	A	A
		Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	A
	Progenitor Cell, Hematopoietic, PBSC	Autologous			A	A	A	A		
		Allogeneic Related			A	A	A	A	A	A
		Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	A
	Progenitor Cell, Hematopoietic, Cord Blood	Autologous								
		Allogeneic Related								
	Mature Cell, T Cell	Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	
		Autologous			A	A	A			A
		Allogeneic Related			A	A	A	A	A	A
		Allogeneic Unrelated			A	A	A	A	A	A

A - Authorized
S - Suspended
R - Revoked
C - Ceased activity

Una volta che il TE è autorizzato all'esportazione del prodotto cellulare, è necessario richiedere il **permesso di esportazione al Ministero della Salute**, in analogia a quanto avviene per l'esportazione di prodotti cellulari destinati all'utilizzo clinico : CSE e linfociti

Questo permesso va chiesto per ogni invio ed è **specifico per il singolo prodotto inviato**

Si utilizza il **modulo apposito fornito dal CNT** e si attende la risposta del ministero : il documento ricevuto dal Ministero (autorizzazione all'esportazione) va consegnato al corriere

Logo del Centro richiedente

Al Ministero della Salute,
Direzione Generale della Prevenzione sanitaria,
Ufficio 7
Via G Ribotta, n 5 00144 Roma

Oggetto: Richiesta di esportazione di una unità di linfociti per la produzione di cellule geneticamente modificate di tipo CAR-T ad uso autologo.....

Ai fini della richiesta di autorizzazione all'esportazione di un'unità di linfociti da destinarsi alla produzione di cellule geneticamente modificate di CAR-T ad uso autologo (*indicare nome prodotto commerciale*), si dichiara quanto segue:

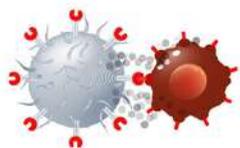
Centro richiedente:	
Responsabile di riferimento del centro richiedente:	
Telefono:	
Indirizzo e-mail:	
Codice del paziente:	
Patologia da cui da affetto:	
Struttura di destinazione:	
Nazione:	
Tipologia di prodotto:	Linfocitoaferesi
Codice SEC:	
Modalità di conservazione:	<input type="checkbox"/> A fresco <input type="checkbox"/> Congelato
Successivo impiego del prodotto:	Produzione di cellule geneticamente modificate di tipo CAR-T ad uso autologo
Test sierologici:	<input type="checkbox"/> negativo ai test previsti dalla normativa vigente <input type="checkbox"/> positività per
Il trasporto sarà effettuato da:	
Data e ora previste per il ritiro dell'unità:	
Mezzo utilizzato per il trasporto:	<input type="checkbox"/> Aereo* <input type="checkbox"/> Autoveicolo
*Volo n°:	Da: A: Partenza Data e ora Arrivo Data e ora
Data e ora previste per l'arrivo dell'unità alla struttura di destinazione:	

Qualora insorgessero variazioni nel programma (es. posticipo data di invio dell'unità, ecc.), sarà tempestiva informazione.

Si dichiara che l'esportazione dell'unità richiesta risulta conforme ai requisiti richiesti dalla normativa vigente

Data: Firma e Timbro del Responsabile di riferimento del centro richiedente

Production



LE COMPANIES AUTORIZZATE ALLA PRODUZIONE DELLE
CAR T procedono alla
QUALIFICAZIONE DEI CENTRI AUTORIZZATI
in quanto fornitori di starting material

Contatti preliminari per potenziale avvio della collaborazione

Presentazione da parte della Company

Percorso di qualificazione da parte della Company, in presenza dei pre-requisiti AIFA :

Verifica la conformità delle procedure del centro rispetto alle proprie specifiche del prodotto in ingresso (criopreservato, a fresco)

Visita on-site per prendere visione delle specifiche relative alla raccolta del prodotto cellulare e alla conservazione del farmaco restituito

Condivisione delle procedure e dei manuali operativi della Company

Training degli operatori incaricati della raccolta e della processazione

Training clinico

Simulazione

Qualificazione del centro (successivo monitoraggio periodico)

Accordo tecnico e contratto di fornitura

Production



Unità di Raccolta

TE

TE

TE + FARMACIA

TE

TE + FARMACIA

Nell'accordo tecnico è specificato che il centro applica procedure conformi alle specifiche richieste dalla Company per

la **raccolta** del prodotto cellulare,

l'**identificazione** del prodotto stesso :
codici identificativi, etichettatura, confezionamento,

la **processazione**, se prevista,

il successivo **invio**,

il **ricevimento** del farmaco,

la **conservazione** a temperatura criogenica

il **rilascio** all'Unità Clinica

Production



Specifiche per
ciascuna
Company
secondo manuali
tecnici propri

In comune per
tutte le
companies

Nell'accordo tecnico è specificato che il centro applica procedure conformi alle specifiche richieste dalla Company per

la **raccolta** del prodotto cellulare,

l'**identificazione** del prodotto stesso :
codici identificativi, etichettatura, confezionamento,

la **processazione**, se prevista,

il successivo **invio**,

il **ricevimento** del farmaco,

la **conservazione** a temperatura criogenica

il **rilascio** all'Unità Clinica

Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato



Richiesta del CT di donazione linfociti



Convocazione del donatore, consenso, Work UP



Plan Comunicato a CT, TE



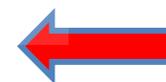
Collection



Export- SEC



TE: gestione prodotto: a fresco



Invio prodotto criopreservato



Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato



Richiesta del CT di donazione linfociti



Convocazione del donatore, consenso, Work UP



Plan Comunicato a CT, TE



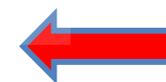
Collection



Export-SEC



TE: gestione prodotto: a fresco



Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato

Invio del prodotto a fresco - 1

Programmazione della linfocitoferesi con precisione (data esatta), con adeguato anticipo : **5-7 giorni** : attendere conferma da parte della Company in merito **allo slot di produzione e al trasporto. Registrazione del paziente sulla piattaforma e invio dell'ordine prima della linfocitoferesi (aspetti amministrativi)**

Verifica **dell'idoneità del paziente alla linfocitoferesi (entro i 30 giorni precedenti, con esami di legge)** con attenta valutazione dei tempi di **wash out della terapia precedentemente somministrata** e del **numero di linfociti circolanti**, adeguati per ottenere il target di linfociti

Ricevimento del piano di viaggio da parte della Company con indicazione dell'itinerario, del numero di vettura o del volo e dell'arrivo a destinazione

Richiesta del permesso di esportazione al Ministero della Salute (modulo fornito dal CNT) del prodotto cellulare appena disponibile il piano di viaggio (**almeno 3 giorni**)

Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato

Invio del prodotto a fresco - 2

Ricevimento del contenitore di trasporto con cui effettuare l'invio del prodotto cellulare e **le etichette identificative** da applicare sull'unità. **1-3 giorni** prima del pick up

Prima dell'inizio della procedura : verifica che sia stato ricevuto e siano disponibili il contenitore di trasporto e l'etichetta identificativa da applicare sul prodotto cellulare

Effettuazione della linfocitoaferesi, secondo procedure proprie del centro e concordate con la Company.

Applicazione dell'etichetta fornita dalla Company sulla sacca

Solitamente viene raccomandato di processare 12 L, di NON effettuare stripping dei tubatismi alla chiusura della sacca, di effettuare 2 saldature e di mantenere un tratto di tubatismo di 30 cm connesso alla sacca di raccolta

Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato

Invio del prodotto a fresco - 3

Esecuzione dei **controlli di qualità previsti** : volume raccolto, contenuto in TNC, doppio controllo dei parametri qualitativi e identificativi

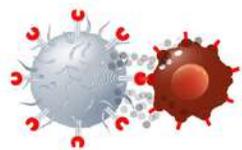
Confezionamento del prodotto cellulare secondo indicazioni da parte della Company

Predisposizione dell'Unità per l'invio, assolvendo agli obblighi di tracciabilità dei Sistemi Trasfusionali : qualificazione, trasferimento a TE, SEC, (se prevista: conferma di carico, rilascio a ente esterno ...)

Predisporre e compilare la documentazione di accompagnamento prevista dalla Company e allegare il permesso di esportazione

Consegna dell'unità al corriere incaricato (verifica dell'identità del corriere) e registrazione di data e ora di consegna con firma di chi ritira e di chi consegna, su documenti in possesso del corriere e documenti di accompagnamento

Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato



Richiesta del CT di donazione linfociti



Convocazione del donatore, consenso, Work UP



Plan Comunicato a CT, TE



Collection



Export- SEC



Invio prodotto criopreservato



Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato

Invio del prodotto criopreservato- 1

Programmazione della linfocitoferesi sulla base della programmazione del centro (Unità di Raccolta e TE)

Verifica **dell'idoneità del paziente alla linfocitoferesi (entro i 30 giorni precedenti, con esami di legge)** con attenta valutazione dei tempi di **wash out della terapia precedentemente somministrata** e del **numero di linfociti circolanti**, adeguati per ottenere il target di linfociti

Registrazione del paziente sulla piattaforma e programmazione della data di esatta di pick up. **Prima del pick up** (anche in un momento successivo all'effettuazione della linfocitoferesi) **invio dell'ordine (aspetti amministrativi)**

Ricevimento del piano di viaggio da parte della Company con indicazione dell'itinerario, del numero di vettura o del volo e dell'arrivo a destinazione

Richiesta del permesso di esportazione al Ministero della Salute (modulo fornito dal CNT) del prodotto cellulare appena disponibile il piano di viaggio **(almeno 3 giorni)**

Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato

Invio del prodotto criopreservato- 2

Effettuazione della linfocitoferesi, secondo **procedure proprie del centro e concordate con la Company** con l'obiettivo di ottenere il target di TNC e di CD3 richiesto dalla Company

Etichettatura del prodotto cellulare secondo **procedure proprie del centro**.

Trasferimento del **prodotto cellulare al TE**, secondo **procedure proprie del centro**

Processazione del prodotto cellulare a cura del TE, secondo **procedure proprie del centro, concordate con la Company**, in merito a : intervallo tra fine raccolta e criopreservazione, concentrazione cellulare nel prodotto criopreservato, miscela di congelamento (con % DMSO e albumina o plasma), numero aliquote criopreservate dall'unità raccolta, tipo di sacche utilizzate, presenza di sovrasacca

Esecuzione dei **controlli di qualità previsti** : volume raccolto, contenuto in TNC, doppio controllo dei parametri qualitativi e identificativi

Production



Le specifiche del **prodotto cellulare in ingresso** (nel Laboratorio di produzione della Company) determinano diversi percorsi

Prodotto a fresco

Prodotto criopreservato

Invio del prodotto criopreservato- 3

Registrazione dei dati della linfocitoferesi e delle aliquote criopreservate sulla piattaforma. Prima del pick up (anche in un momento successivo alla linfocitoferesi) **invio dell'ordine (aspetti amministrativi)**

Confezionamento del prodotto criopreservato secondo indicazioni da parte della Company

Predisposizione dell'Unità per l'invio, assolvendo agli obblighi di tracciabilità dei Sistemi Trasfusionali : qualificazione, trasferimento a TE, SEC, (se prevista: conferma di carico, rilascio a ente esterno ...)

Predisporre e compilare la documentazione di accompagnamento prevista dalla Company e allegare il permesso di esportazione

Consegna dell'unità al corriere incaricato (verifica dell'identità del corriere) e registrazione di data, ora e firma di chi ritira e di chi consegna, su documenti di accompagnamento e su quelli in possesso del corriere e **registrazione sulla piattaforma del pick up**

Production



Specifiche del **prodotto cellulare in uscita** dal Laboratorio di produzione della Company hanno **percorsi analoghi**

Prodotto criopreservato

Responsabilità condivisa tra TE e Farmacia

Procedure specifiche per OOS

Ricevimento del Farmaco CAR T criopreservato

Production



Company



Farmacia + TE: ricevimento controllo e stoccaggio



Responsabile della gestione del Farmaco CAR T : FARMACIA + TE

Responsabile dello storage TE

**Tracciabilità dello spazio freddo
Gestione sala criogenica**

Gestione condivisa !

Registrazione sulla piattaforma della data e dell'ora prevista per la consegna del prodotto cellulare

Accordi tra TE e FARMACIA per ricevimento del prodotto, verifica dell'integrità del contenitore di trasporto, della corrispondenza dei dati identificativi, dell'integrità del prodotto e della corretta etichettatura

Production



Specifiche per lo scongelamento del **prodotto cellulare e l'infusione presso Unità Clinica**

Responsabilità condivisa tra TE e Farmacia e Unità Clinica

Consegna del Farmaco CAR T criopreservato all'Unità Clinica



Farmacia + TE del
CT: rilascio a Unità
Clinica

Unità Clinica :
infusione e gestione
complicanze

**Responsabile dell'assegnazione del
Farmaco CAR T a paziente:**

FARMACIA

**Responsabile del confezionamento,
(scongelamento) e della consegna
all'Unità Clinica**

TE

**Responsabile (scongelamento),
infusione e gestione clinica**

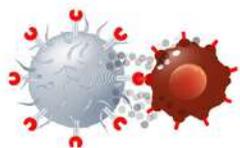
Unità Clinica

Registrazione sulla piattaforma della data e dell'ora della consegna all'Unità Clinica

Accordi tra TE, FARMACIA e Unità Clinica per consegna del prodotto e gestione
TOCILIZUMAB

Scongelamento secondo procedure proprie del centro: presso il TE o Bedside ed infusione
entro 30 minuti

Production



Specifiche per lo scongelamento del **prodotto cellulare e l'infusione presso Unità Clinica**

**Responsabilità condivisa tra TE e Farmacia e Unità Clinica
TRACCIABILITA'**

Prima del trattamento, devono essere **riportati alla Company (piattaforma dedicata)**

- i riferimenti del prodotto : data e ora di ricevimento, stoccaggio, infusione

Durante il trattamento devono essere registrati

- **l'avvenuta infusione** del FARMACO CAR T
- ogni eventuale **non conformità, reazione avversa, evento avversi**
- l'eventuale comparsa di **reazioni avverse gravi, eventi avversi gravi**
- l'eventuale utilizzo di **Tocilizumab** o **steroidi**

Devono inoltre essere segnalati ad AIFA

- Eventuali **OOS**
- **Mancate infusioni** al ricevente
- **Decesso** del ricevente

Il trattamento va infine riportato

- sulla piattaforma specifica **EBMT**
- Sui **report di attività per CNT-CNS e JACIE**



Obbligo di **tracciabilità e rintracciabilità**, rigore nella **catena di identificazione** (COI) del paziente e del prodotto (prodotto cellulare + CAR T), **gestione della documentazione** e **archiviazione**, secondo termini di legge

