



Con il patrocinio di

Con il patrocinio della

Regione Lombardia

CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME

MILANO
PALAZZO PIRELLI
SALA PIRELLI
 Via Fabio Filzi, 22
25 GIUGNO 2019

ROAD MAP CAR-T
PROSPETTIVE ATTUALI E FUTURE
DELL'USO DELLE CAR-T IN ITALIA

2019 MOTORE SANITÀ
 Gestire il Cambiamento

Dichiarazioni dei relatori

Milano 25 Giugno 2019

Paolo Corradini, *Presidente Società Italiana di Ematologia SIE*

L'imminente disponibilità in Italia della prima terapia cellulare con CAR-T per il trattamento di alcune patologie linfoproliferative apre a pazienti, ad oggi senza opzioni terapeutiche, una possibilità di cura. Infatti i risultati degli studi registrativi dei 2 prodotti ad oggi approvati dall'FDA e dall'EMA (Axicabtagene e Tisagenlecleucel) hanno dimostrato che circa il 40% dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule, resistente o refrattario a precedenti terapie, ottiene una risposta completa di lunga durata che può tradursi in guarigione. Il decorso clinico tuttavia può essere gravato dalla comparsa di tossicità specifiche (cytokine release syndrome, neurotossicità) in piccola parte prevedibili e parzialmente risolvibili. Tali dati sono stati già in larga parte confermati anche dall'uso commerciale dei prodotti. La complessità a) logistico-gestionale che precede il trattamento con CART, b) di selezione del paziente, c) di gestione del decorso acuto e cronico dei pazienti, d) il coinvolgimento e coordinamento delle diverse discipline mediche interessate nel processo di cura (ematologia, neurologia, terapia intensiva, centro trasfusionale) ha portato AIFA a suggerire di creare un CAR-T cell team nei centri che hanno l'accreditamento JACIE per il trapianto allogenico.

DAI DATI SCIENTIFICI ALLE PROSPETTIVE DI CURA

Fabio Ciceri, *Direttore Unità Operativa di Ematologia e Trapianto Midollo Osseo (UTMO), Ospedale San Raffaele Milano*

Le CAR-T sono cellule immunitarie – più precisamente linfociti T – che grazie all'ingegneria genetica vengono armate con un recettore chimerico, CAR, grazie a cui possono riconoscere in maniera altamente specifica un antigene espresso dalla cellula tumorale e, in tal modo, uccidere questa cellula. I linfociti T rappresentano una categoria cellulare di vertice del nostro sistema immunitario perché formano la base della protezione immunologica contro tutto ciò che proviene dall'esterno. Pertanto, il rationale dell'utilizzo delle CAR-T è quello di infettare i linfociti T con un virus che trasferisca al loro interno il gene con le istruzioni per l'espressione dell'antigene CAR diretto contro il tumore. Al momento attuale, l'uso delle cellule CAR-T ha dato ottimi risultati portando all'approvazione di due prodotti medicinali per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B e del linfoma diffuso a grandi cellule B due patologie oncologiche che hanno in comune l'espressione dell'antigene CD-19, usato come bersaglio per questa nuova forma di terapia. L'applicazione clinica delle CAR-T richiede la realizzazione di un team di lavoro multidisciplinare all'interno di un Programma Trapianto accreditato in ragione delle specifiche complicanze e della necessità di una loro gestione intensiva.

IPOTESI SUI TRATTAMENTI REGIONALI PREVISTI

Mario Boccadoro, *Direttore Struttura Complessa Ematologia Città della Scienza e della Salute Torino*

Il mieloma multiplo è un tumore delle cellule che normalmente producono gli anticorpi. Abbiamo in Italia circa 3-4000 nuovi casi anno ed in costante aumento per invecchiamento della popolazione. La sopravvivenza mediana di questi pazienti è aumentata di 3-4 volte negli ultimi 10 anni, passando da 2,5 a 8-10 anni, grazie all'introduzione di nuovi farmaci con diverso meccanismo di azione che vengono utilizzati in combinazione o in sequenza. Nonostante i successi terapeutici in termini di qualità e quantità di vita una frazione ancora piccola (circa il 10%) di pazienti ottiene la guarigione. Per questo motivo vi è grande interesse per le nuove terapie cellulari quali le CAR T che hanno dimostrato una straordinaria efficacia in pazienti resistenti a tutte le nuove terapie e dopo svariate linee di terapia. In questi pazienti con malattia estremamente avanzata sono segnalate percentuali di rapida risposta completa intorno al 90% con una mediana di durata di circa 11 mesi. Sono in corso o verranno a breve iniziati trials in fasi più precoci di malattia che certamente miglioreranno i risultati fino ad ora ottenuti. Nonostante il divario in termini di durata della risposta rispetto ad altre neoplasie ematologiche quali le leucemie acute e i linfomi, è opinione comune il mieloma, per incidenza e non guarigione completa con le nuove terapie, rappresenta potenzialmente il più largo campo di applicazione delle CAR T con circa 600-1000 trattamenti anno in Italia.

QUALI E QUANTI CENTRI DEDICATI

Elisa Zucchetti, *Dirigente Struttura Complessa Ematologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda*

Quali ospedali siano adeguati ad aprire un percorso di terapia con CAR-T dipende dalla complessità del processo alla base di questa terapia, occorre una sinergia di diverse strutture e diverse figure professionali e i Centri che saranno accreditati per questa terapia dovranno rispondere a questa complessità. Quanti ospedali è difficile dirlo ad oggi, si calcola che attualmente circa 600 pazienti con linfoma a grandi cellule B e circa 20 pazienti con leucemia linfoblastica acuta siano in una situazione di malattia che ha indicazione alla terapia con CAR-T. Il tentativo potrà essere di accreditare il numero di centri per soddisfare questo bisogno, considerando che con lo sviluppo di questa tecnologia probabilmente vi saranno nuove indicazioni e che conviene accreditare un numero limitato di ospedali facendo convergere energie e risorse.

QUALE SISTEMA DI VALUTAZIONE DEL VALORE

Francesco Costa, *Lecturer of Government Health and Not for Profit Division SDA Bocconi School of Management CeRGAS Researcher Health Economics & HTA Area*

Ad oggi i Sistemi Sanitari non sono preparati a valutare le nuove tecnologie farmaceutiche come un investimento. Data la sfida metodologica nella programmazione finanziaria dell'assistenza farmaceutica posta dalle CAR-T, è una priorità investire nella produzione di nuovi tipi di evidenza (clinica, economica, organizzativa, preferenze del paziente etc..) per l'identificazione del valore delle terapie CAR-T. I metodi di analisi innovativi devono essere metodologicamente solidi e in grado di considerare, sia l'impatto economico-finanziario anno per anno, sia il beneficio clinico come la vera «contropartita» dell'investimento economico. In questa fase è altresì importante promuovere il dialogo tra i diversi stakeholder (istituzioni, clinici, produttori, pazienti etc..) all'interno di «think tank» guidati da istituzioni di ricerca di grande status per l'elaborazione di soluzioni di valore a beneficio del sistema e dei pazienti.