

# DAI DATI SCIENTIFICI ALLE PROSPETTIVE DI CURA

Franca Fagioli

Direttore SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti  
Presidio Ospedaliero Infantile Regina  
Margherita AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



**ROAD MAP CAR-T**

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

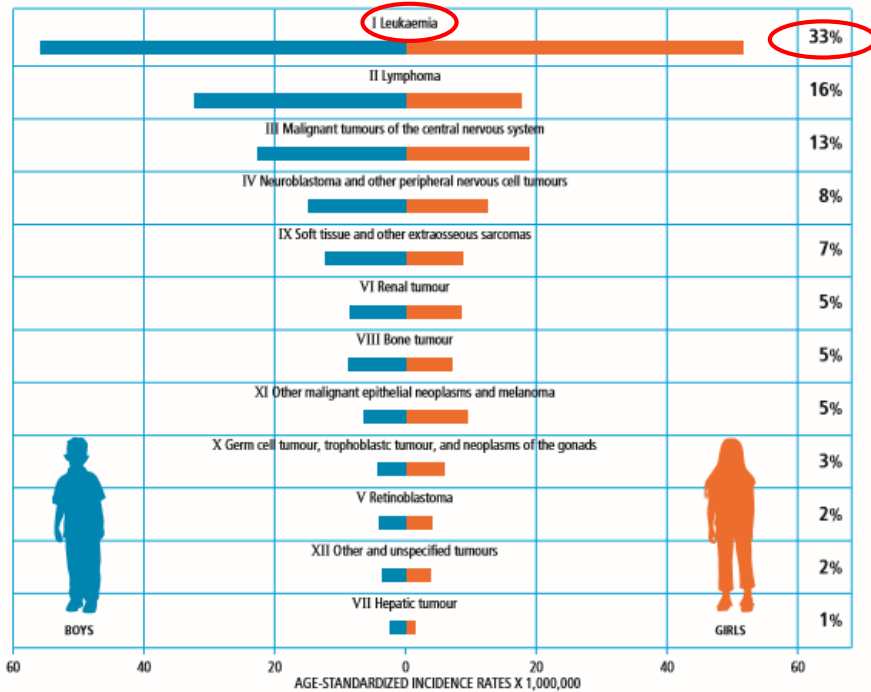
2019 **MOTORE**   
**SANITÀ**   
Gestire il Cambiamento

# LEUCEMIE LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) IN ETÀ PEDIATRICA

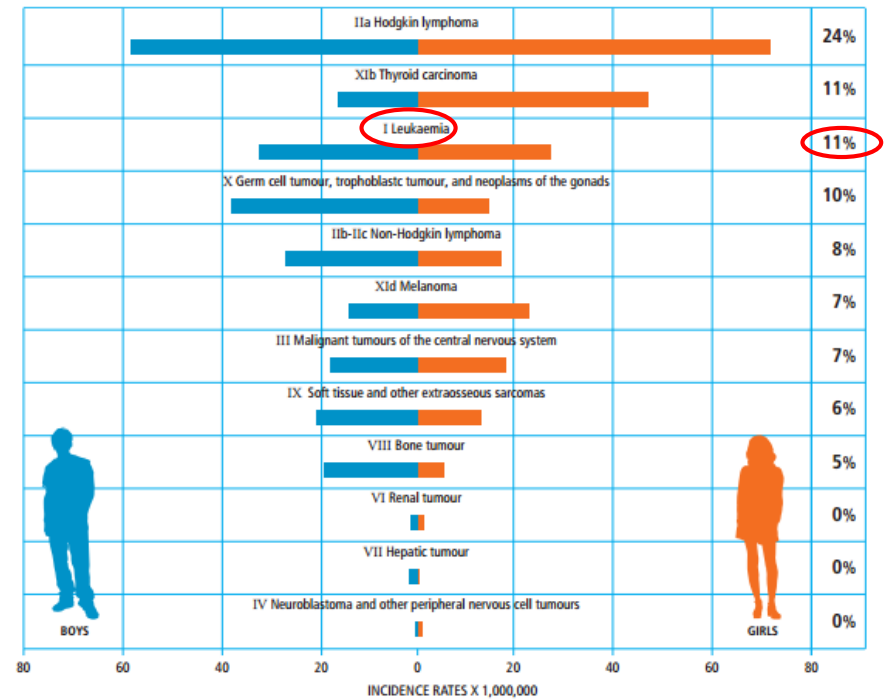
## EPIDEMIOLOGIA

< 14 anni

15 - 19 anni



In Italia 400 diagnosi LLA/anno



In Italia 80 diagnosi LLA/anno

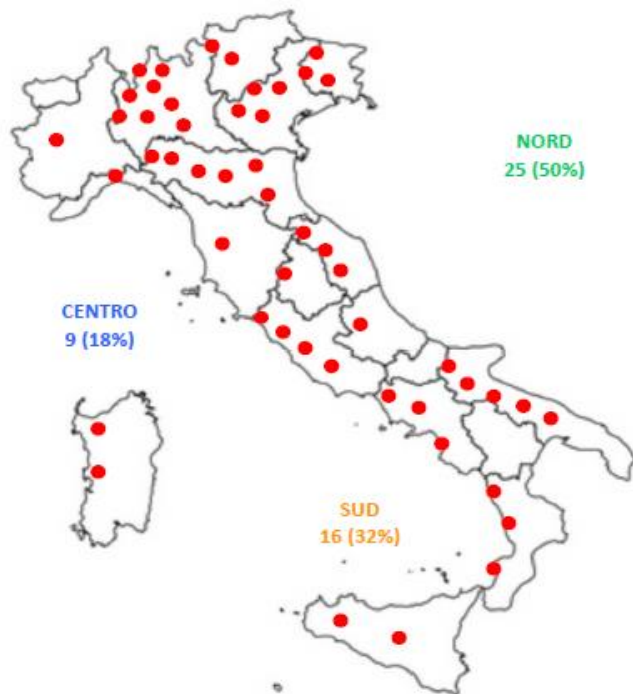


# DOVE CURIAMO I PAZIENTI?



## LA RETE DEI CENTRI AIEOP

I pazienti sono curati in **50 CENTRI AIEOP** distribuiti sul territorio nazionale secondo un modello “a rete” che sottintende coordinamento e cooperazione fra i diversi professionisti



**Centro di Riferimento Regionale-  
HUB (CENTRO AIEOP)**  
Ospedale Infantile Regina Margherita  
OIRM




- D.G.R. n° 30/14272 06.12.2004
- D.G.R. n° 25/13679 29.03.2010
- D.G.R. n° 41/5670 16.04.2013
- D.G.R. n° 27/2870 01.02.2016
- D.G.R. n° 45/8656 29.03.2019



Circa 45-50 casi LLA/ anno

### Spokes Livello II

- Alessandria
- Ivrea
- Savigliano
- Novara

### Spokes Livello I

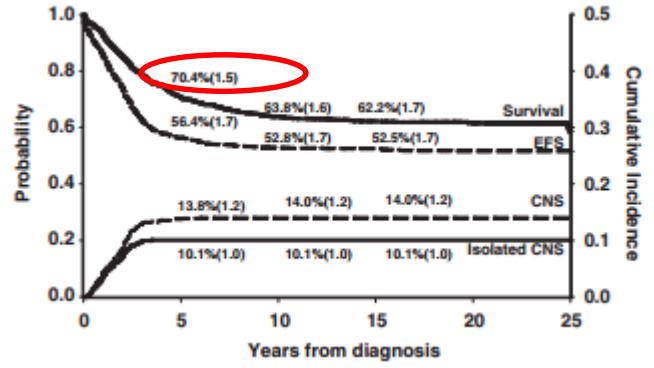
- Aosta
- Asti
- Biella
- Ciriè
- Pinerolo
- Borgomanero



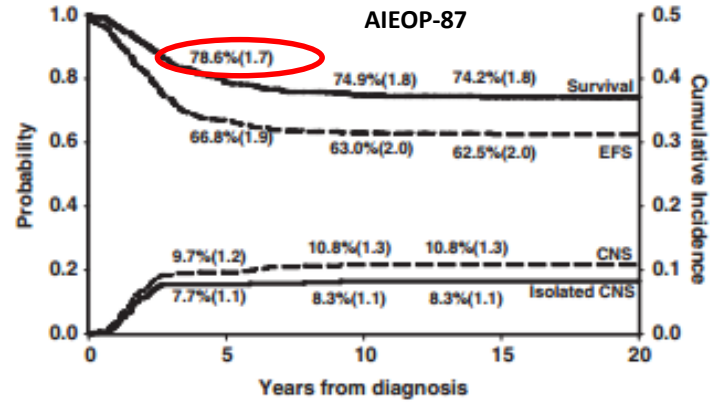
# LLA SURVIVAL: DOVE SIAMO?

Conter et al., 2010. Leukemia

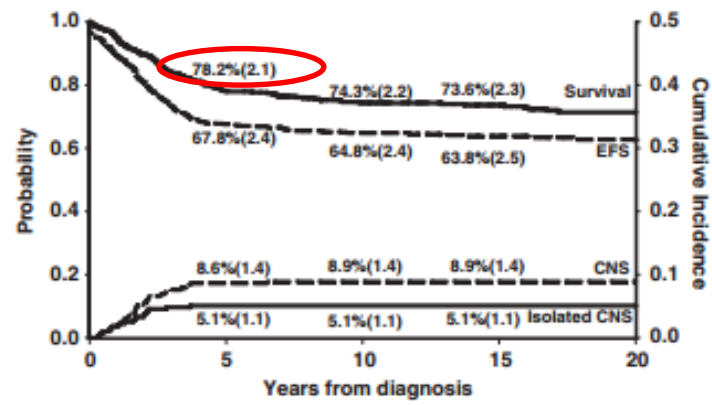
AIEOP-82



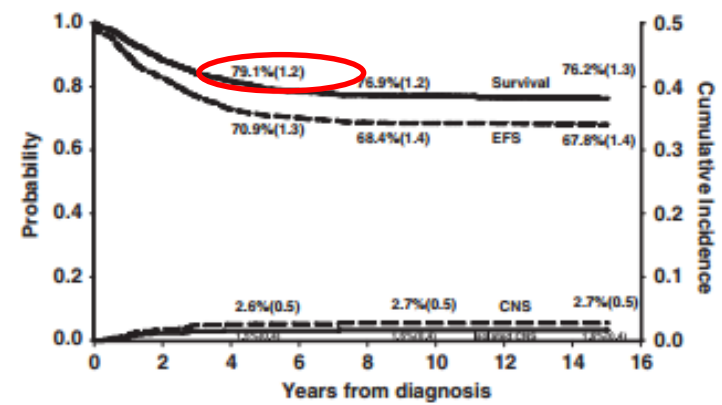
AIEOP-87



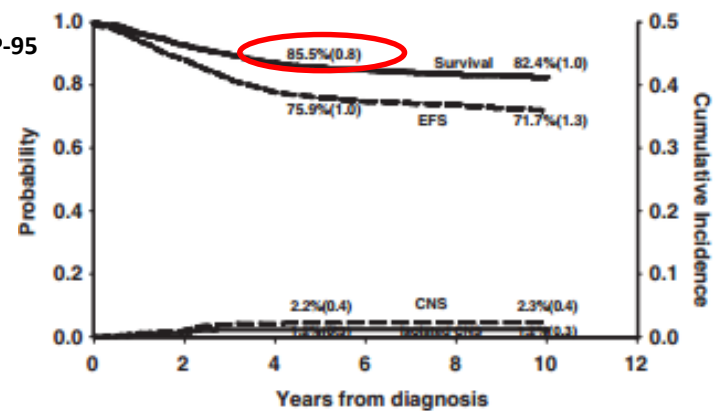
AIEOP-88



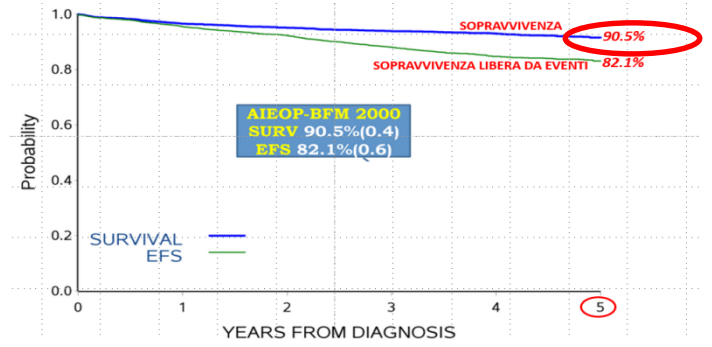
AIEOP-91



AIEOP-95

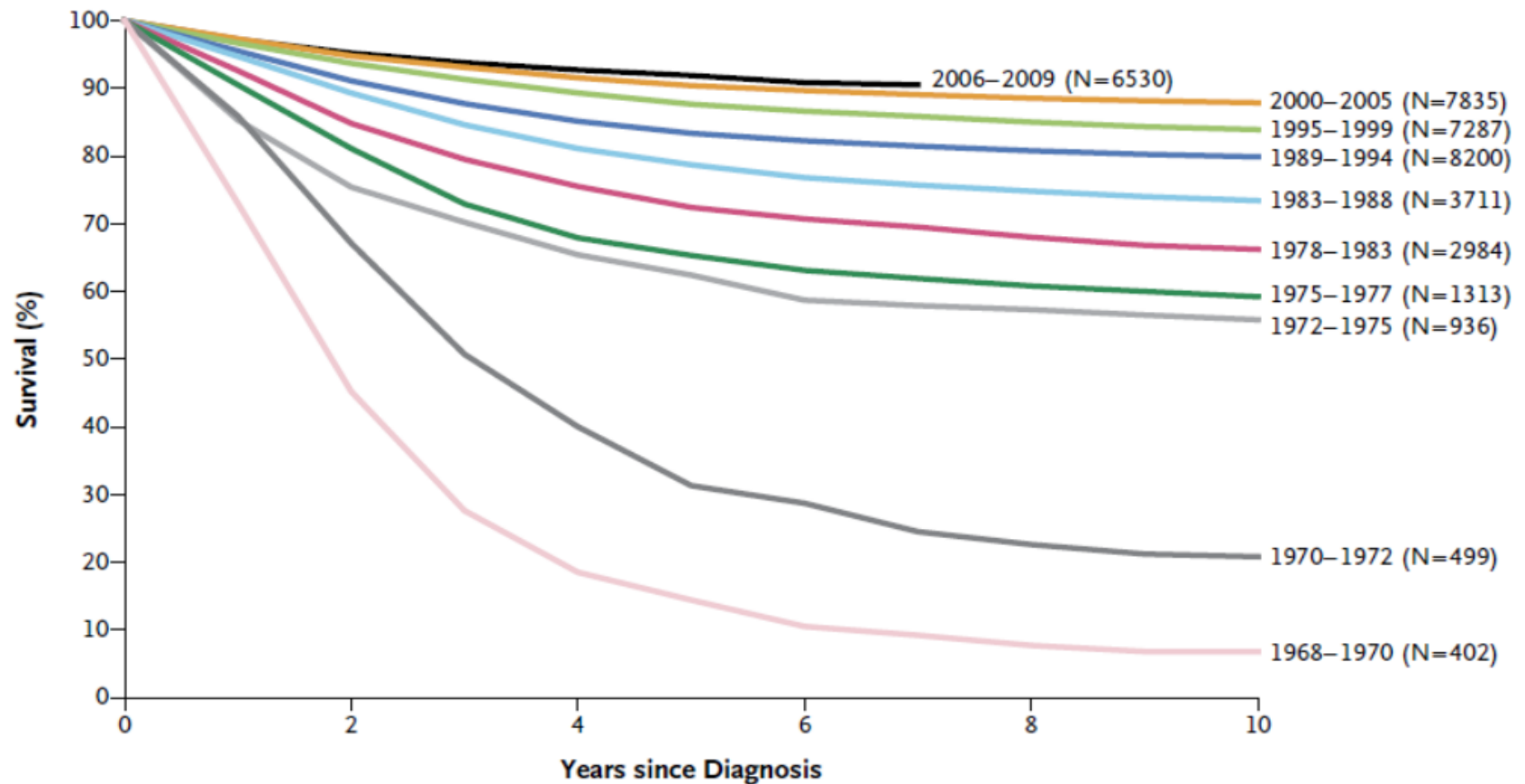


AIEOP- BFM 2009



# LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA < 18 ANNI

## PROGNOSI

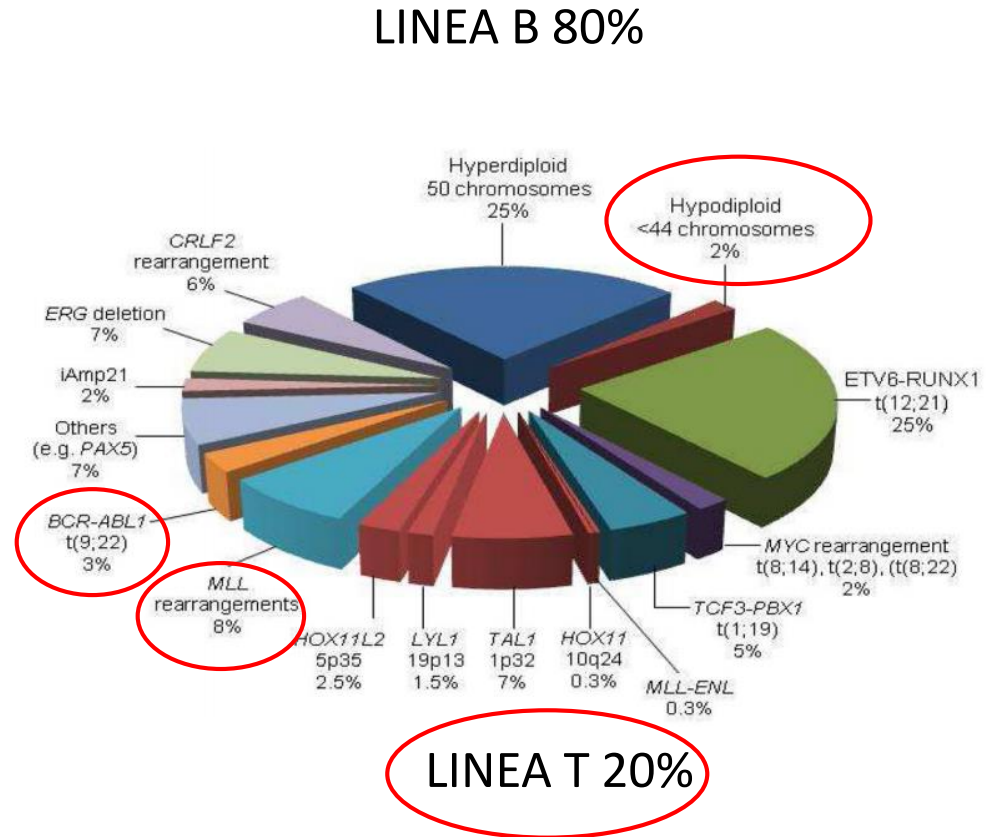


**Figure 1.** Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968-2009.

# LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA < 18 ANNI

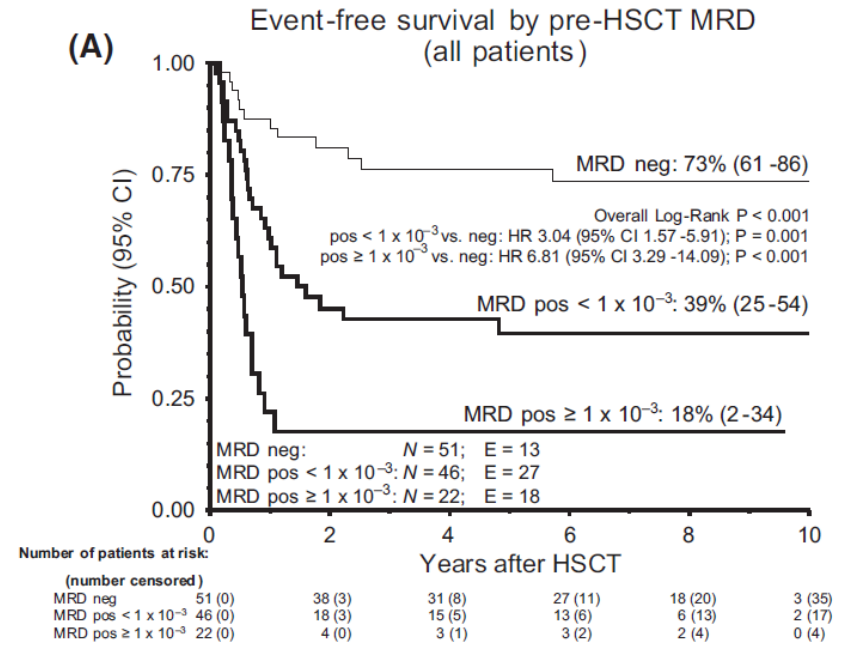
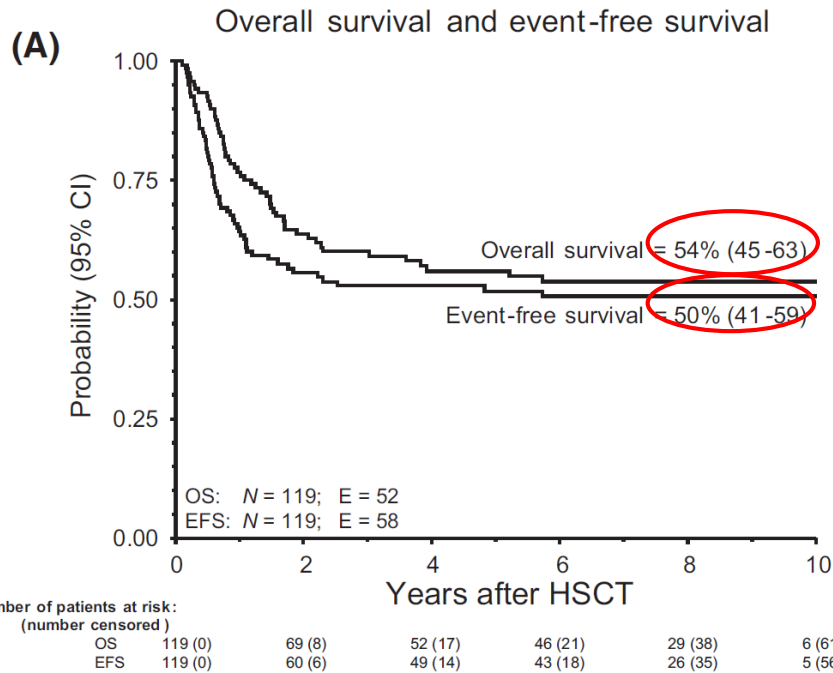
## CATEGORIE AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA

- ❑ Alcuni sottotipi caratterizzati da lesioni molecolari peculiari
- ❑ Forme resistenti agli steroidi
- ❑ Forme scarsamente responsive in termini di malattia minima residua (MRD)





# I RISULTATI DEL TRAPIANTO NELLA LLA RECIDIVATA



Lovisa et al BJH 2018

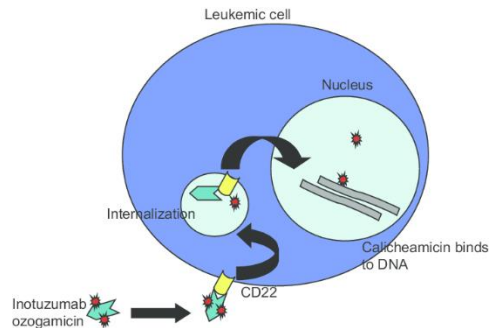
L'OS e l' EFS per i pazienti che presentano una recidiva di malattia restano attorno al 50%, nonostante l'impiego del trapianto di cellule staminali ematopoietiche

# IMMUNOTERAPIA:

## UN APPROCCIO INNOVATIVO NELLA TERAPIA DELLA LLA

### Anticorpi monoclonali coniugati con farmaco

**Inotuzumab:** anticorpo monoclonale anti-CD22 legato in modo covalente a N-acetil-gamma-caliceamicina, farmaco citotossico.

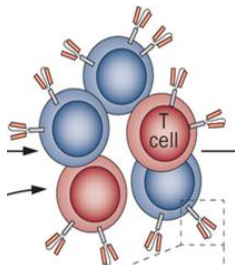
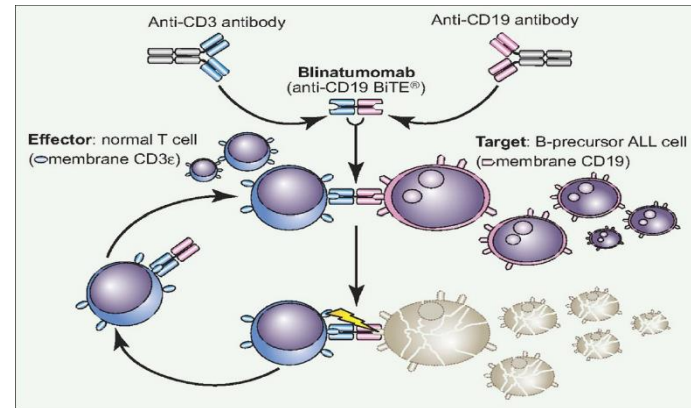


### Anticorpi monoclonali

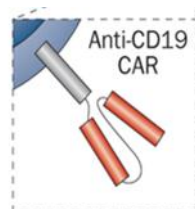
### Bispecifici BITE (bi-specific T-cell engagers)

**Blinatumomab:** anticorpo che si lega in modo specifico al CD19 (cellula B) e al CD3 (cellula T).

Funge da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T che si attiva determinando la propria attività citotossica sulle cellule bersaglio.



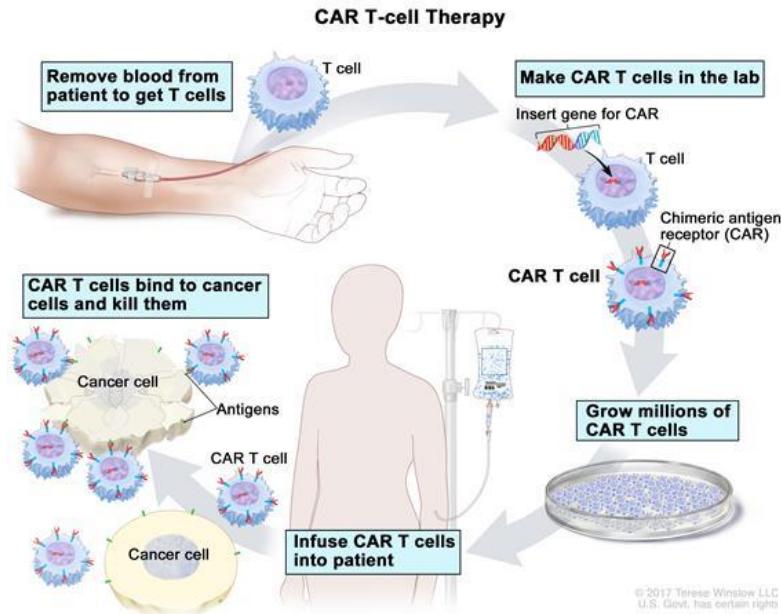
### Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR T-cells)



Le cellule T vengono prelevate dal sangue del paziente o di un donatore e riprogrammate in laboratorio, al fine di creare cellule T geneticamente codificate per riconoscere e combattere le cellule tumorali e altre cellule B che esprimono uno specifico antigene.



# CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS

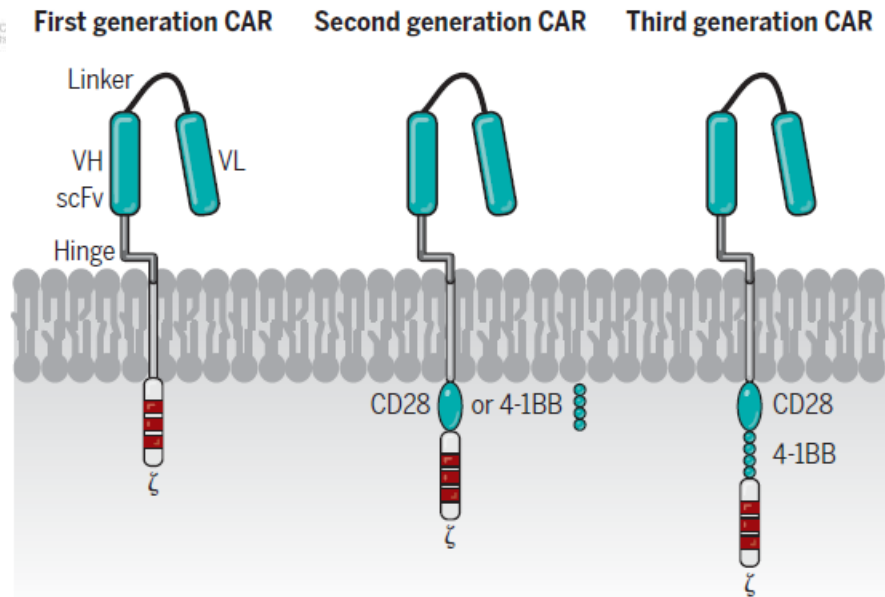


Costrutti molecolari artificiali costruiti in laboratorio che consentono ai linfociti T di esercitare un'azione citotossica sulle cellule neoplastiche attraverso il legame a particolari antigeni presenti sulla loro superficie

Esistono diverse tipologie di CAR che vengono classificati in differenti generazioni a seconda delle molecole co-stimolatorie impiegate nel processo di cell manufacturing



Persistenza nell'organismo!!!



# Le CAR-T cells in CLINICA nella LLA

Prodotti Commerciali



© Tisagenlecleucel

Autorizzato FDA & EMA:

ALL r/r < 25 anni

NHL-B r/r > 18 anni

Studi accademici

Clinicaltrials.gov:

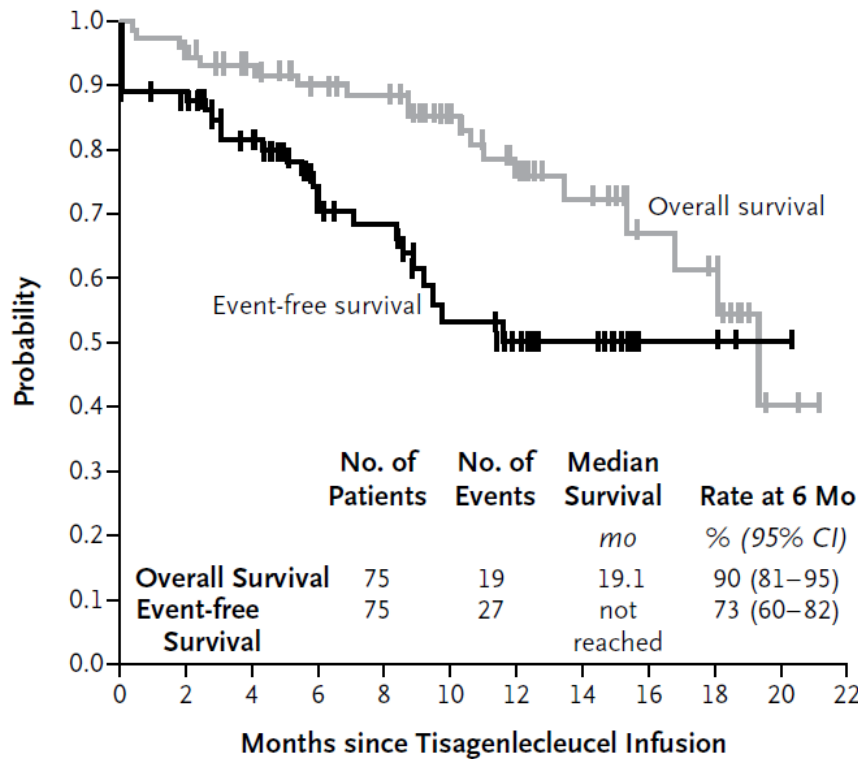
- 30 studi clinici condotti c/o enti non profit
- Fasi differenti
- Europa, Asia, USA
- Diverse tipologie di costruito chimerico



# STUDIO ELIANA

## Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

**B** Event-free and Overall Survival



**No. at Risk**

Overall survival	75	72	64	58	55	40	30	20	12	8	2	0
Event-free survival	75	64	51	37	33	19	13	8	3	3	1	0

- 75 pazienti pediatrici affetti da LLA recidivata e/o refrattaria

- mediana di 3 linee di trattamento prima di Tisagenlecleucel

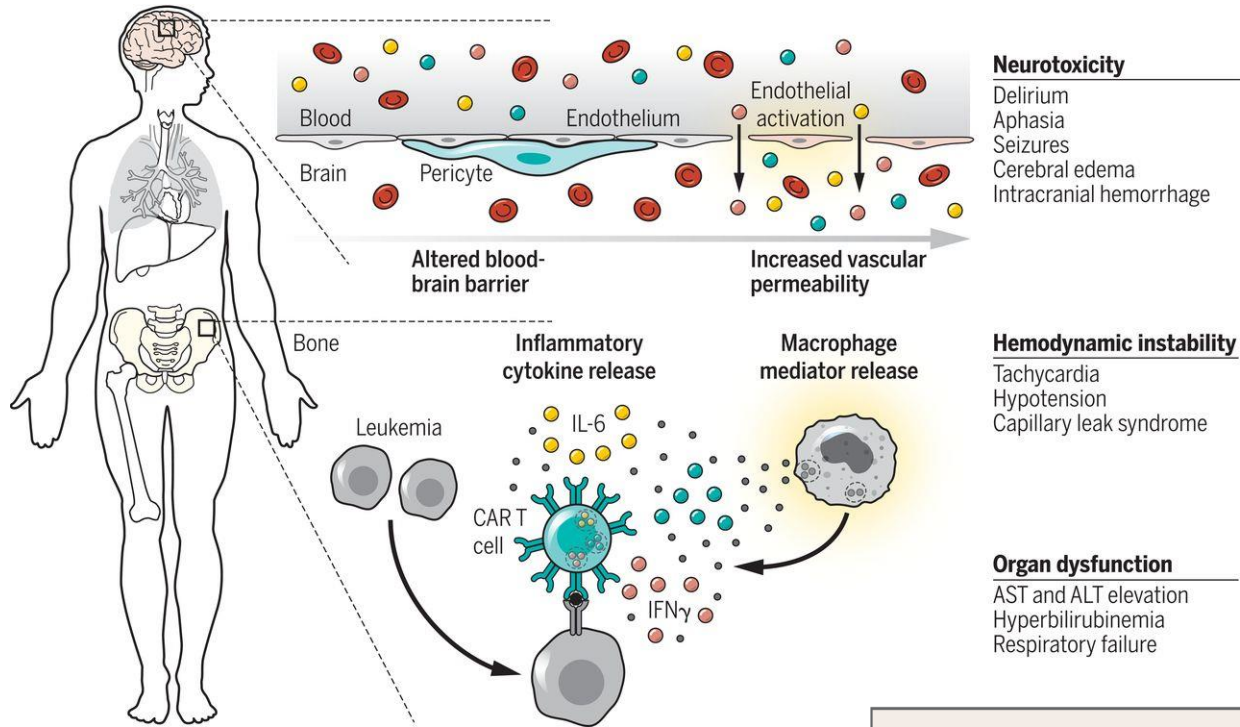
- 60% dei pazienti post fallimento 1 o più alloH SCT

- mediana FU 13 mesi

**Remission Rate 82% (95%CI:69-91)**

**EFS a 12 mesi 50% (95%CI:35-64)**

# STUDIO ELIANA – TOSSICITA'



**Table 1. Overall Safety of Tisagenlecleucel.**

Event	Any Time (N=75)	number of patients (percent)	
		≤8 Wk after Infusion (N=75)	>8 Wk to 1 Yr after Infusion (N=70)
Adverse event of any grade	75 (100)	74 (99)	65 (93)
Suspected to be related to tisagenlecleucel	71 (95)	69 (92)	30 (43)
Grade 3 or 4 adverse event	66 (88)	62 (83)	31 (44)
Suspected to be related to tisagenlecleucel	55 (73)	52 (69)	12 (17)

**Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.\***

Type of Event	Any Grade (N=75)	Grade 3 (N=75)	Grade 4 (N=75)
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia not resolved by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome	3 (4)	3 (4)	0

# EVOLUZIONE CRS

**Table 1** CRS reported in recent clinical trials (Continued)

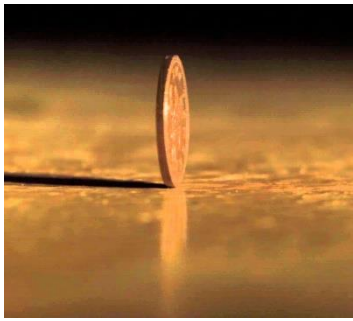
Author/Year	Maude et al., 2018 [87]00	Park et al., 2018 [88] 00	Neelapu et al., 2017 [44] 00	Schuster et al., 2017 [89] 00	Turle et al., 2017	Gardner et al., 2017 [80] 8	Ali et al., 2016 [79] 7	Garfall et al., 2015 [90] 3	Lee et al., 2015 [39] 5	Maude et al., 2015 [32] 8	Davila et al., 2014 [33] 9	Kantarjian et al., 2017 [27] 4	Stackelberg et al., 2016 [91] 5	Topp et al., 2015 [68] 7	Topp et al., 2014 [92] 6
Response															
% ORR	81	83	82	64	71	100	25	NR	33	10	NR	NR	45	52	75
% CR (MRD -)	81 (81)	83 (67 <sup>14</sup> )	55	57	17	93 (93)	8	NR	66 (62)	90	88 (75)	44	39 (20)	43 (32)	69 (61)

Shimabukuro-Vornhagen et al Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2018

- Più frequente nel caso delle LLA rispetto ai LNH
- Buone probabilità di risoluzione a patto di un trattamento precoce con farmaci specifici (es: Tocilizumab)
- Importanza di un attento monitoraggio
- Importanza della stretta collaborazione con altre figure mediche (intensivista, neurologo, cardiologo etc)
- Necessità di disporre in tempi brevi di accesso all'unità di terapia intensiva



ICU admission rate circa 50%

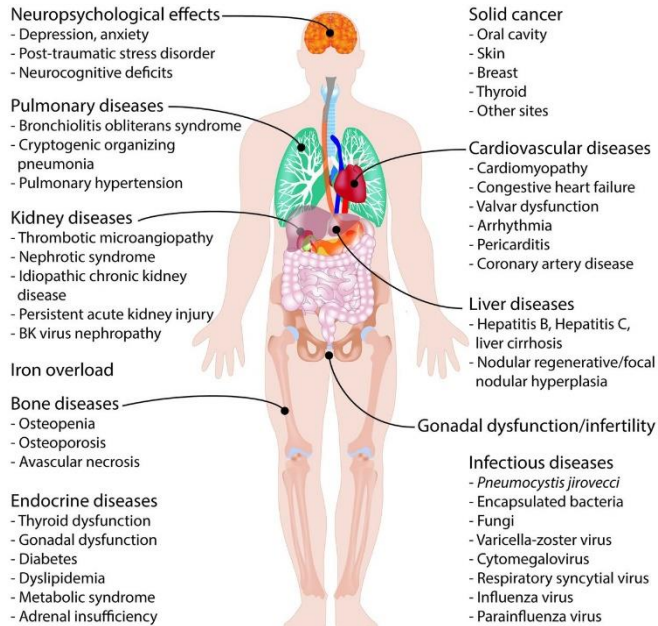


## THE OTHER SIDE OF THE SUCCESS STORY

-“Cure is not enough” (*Meadows and D’Angio, 1974, Meadows et al. 1975*)

-Late effects in circa 2/3 dei long-term survivors

-Late effects includono:



-*complicanze a carico di diversi organi e apparati*

-*sviluppo di secondi tumori*

-*aumento della mortalità rispetto alla popolazione generale*

*Inamoto and Lee Haematologica 2017*

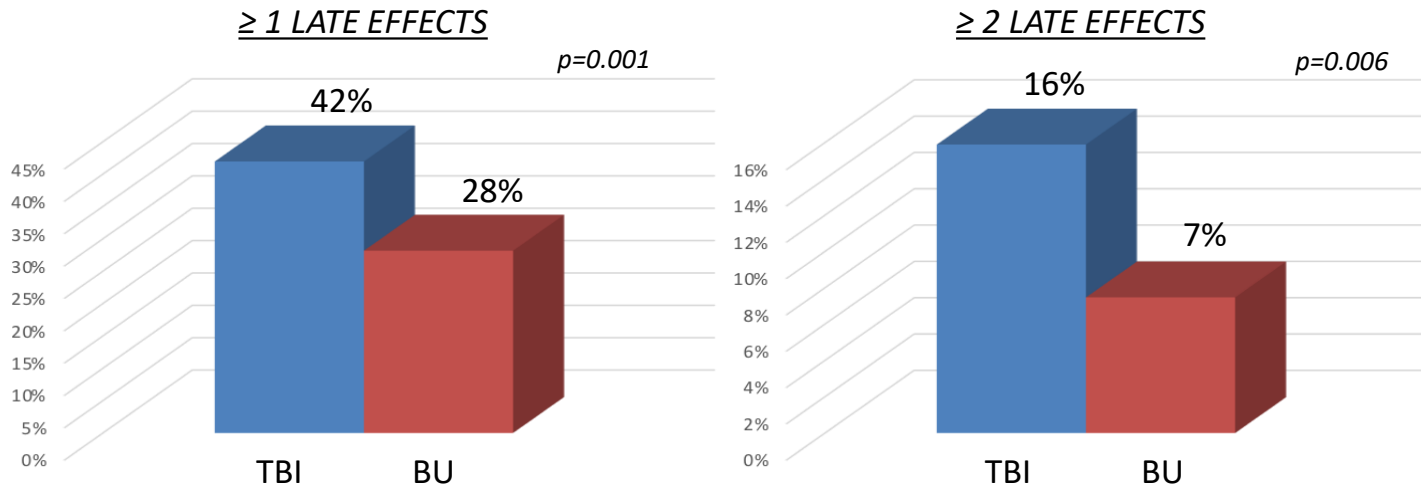


LA TOSSICITÀ A LUNGO  
TERMINE DELLE CAR-T CELLS È  
IGNOTA



38% pazienti (254/670)  $\geq 1$  late effects

13% pazienti (88/670)  $\geq 2$  late effects



- Cataratta
- Alterazioni della crescita
- Alterazioni gonadiche
- Alterazioni della funzionalità tiroidea
- Alterazioni della funzionalità polmonare
- Seconde neoplasie maligne

# COME INSERIRE CAR-T CELLS nel PERCORSO TERAPEUTICO della LLA ?

- Induzione della remissione nelle forme recidivate e/o refrattarie e “Brigde therapy” per una procedura trapiantologica
- Trattamento pre-emptive nella positivizzazione post TCSE della MRD
- Relazione con altre forme di immunoterapia
- Relazione con altri farmaci a bersaglio molecolare

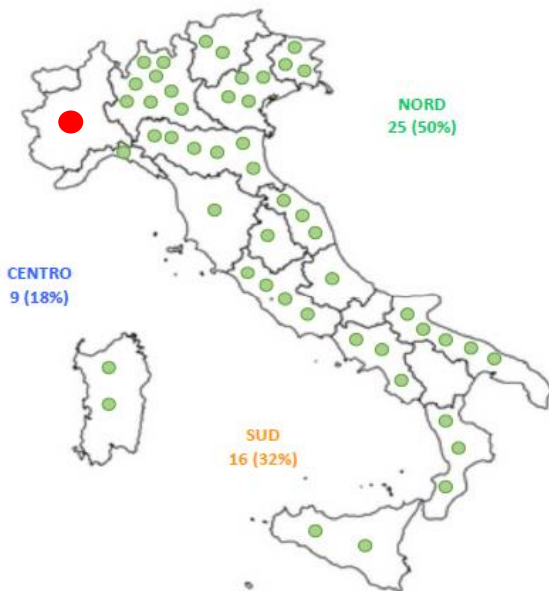


# PREVISIONI di TRATTAMENTO

Kymriah è indicato per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

*Scheda Tecnica AIFA*

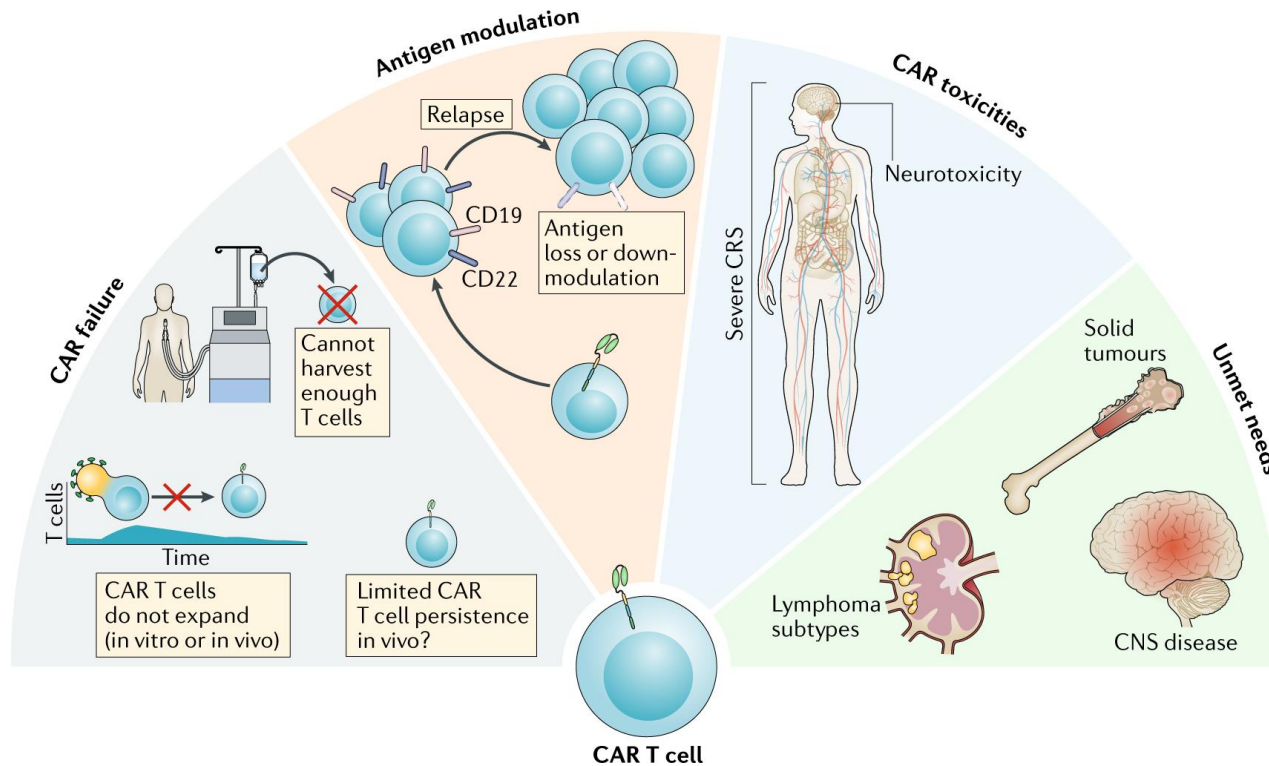


50 pazienti in Italia /anno



Circa 5 pazienti/anno

# CAR-T CELLS & POSSIBILI SVILUPPI FUTURI



Shah et al Nat Rev Clin Oncol 2019

- Strategia di generazione (aferesi, tecnica di manipolazione genetica etc)
- Modulazione delle strategie di immuno-escape della cellula tumorale
- Gestione delle tossicità
- Espansione ad altre tipologie di neoplasie e/o alle forme di localizzazione peculiare delle ALL (es: SNC)