



CAR-T:

Introduzione di Scenario

Sergio Siragusa

Prof. Ordinario di Ematologia

Vice Presidente della Società Italiana di Ematologia (SIE)

Direttore UOC di Ematologia, AOUP “P. Giaccone” di Palermo

Direttore Scuola di Specializzazione in Ematologia, UniPA

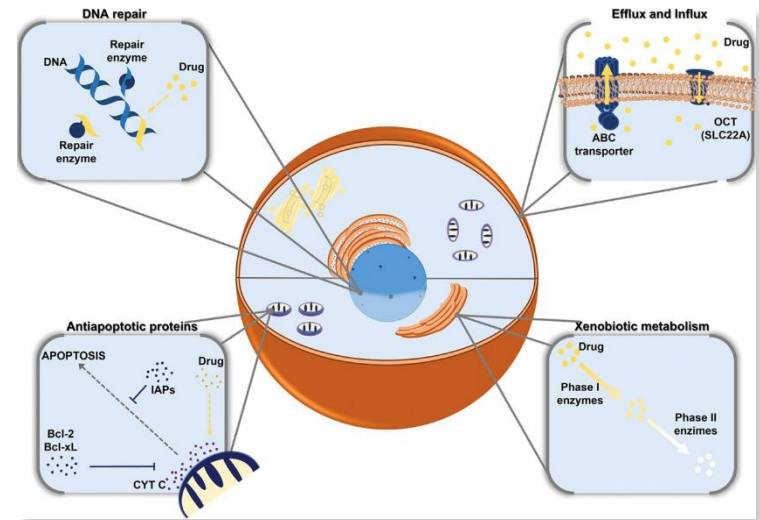
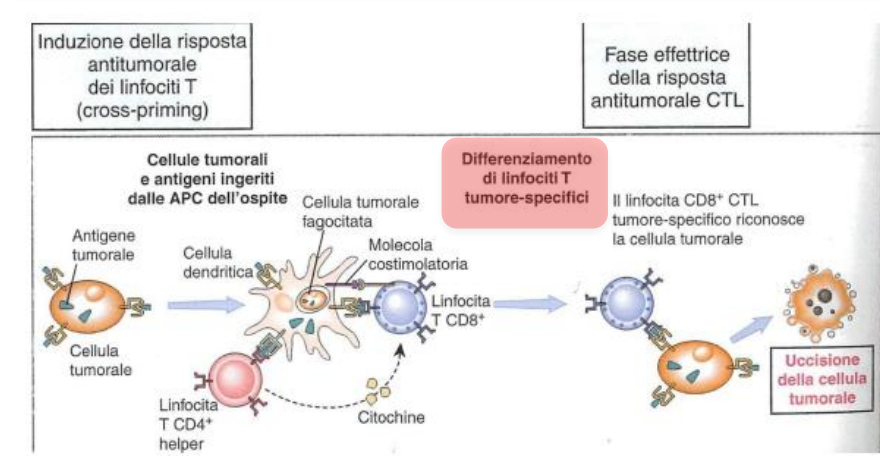


- **Perché si sono sviluppate le CAR-T e come funzionano**
 - **Documento SIE/AIFA per l'accreditamento dei centri e requisiti essenziali terapia con CAR-T**
-



- **Perché si sono sviluppate le CAR-T e come funzionano**
 - Documento SIE/AIFA per l'accREDITAMENTO dei centri e requisiti essenziali terapia con CAR-T
-

Perché è difficile sconfiggere le cellule tumorali?



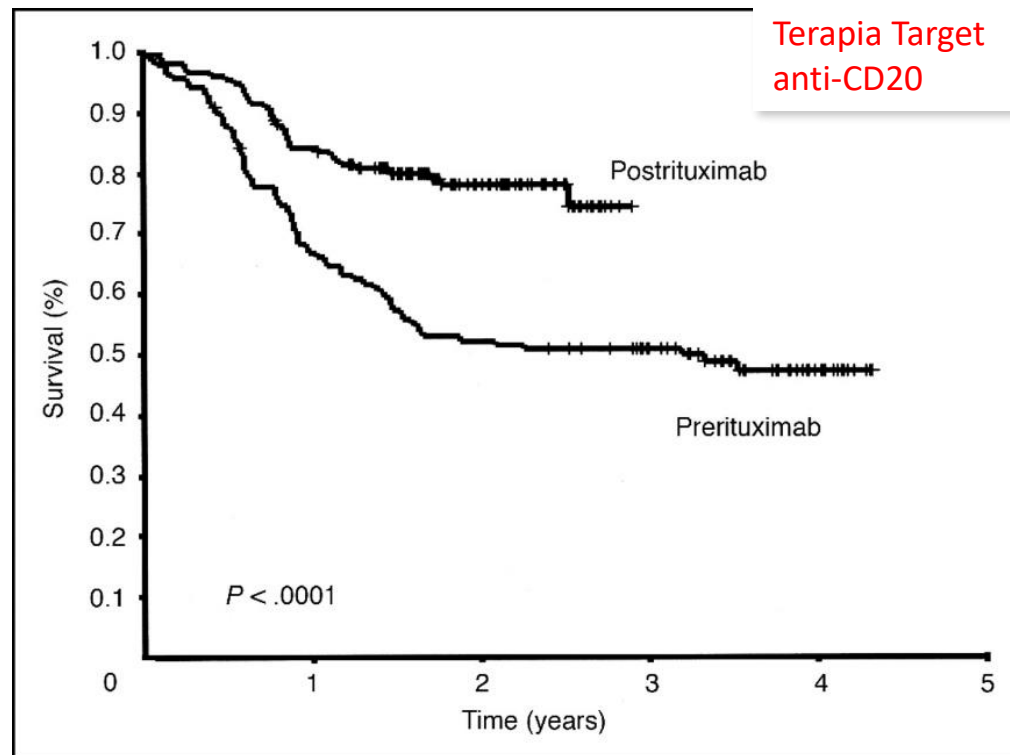
Il sistema immunologico riconosce ed uccide la cellula tumorale

La cellula tumorale “modifica” la sua struttura per diventare invisibile al sistema immunologico (*immune escape*)

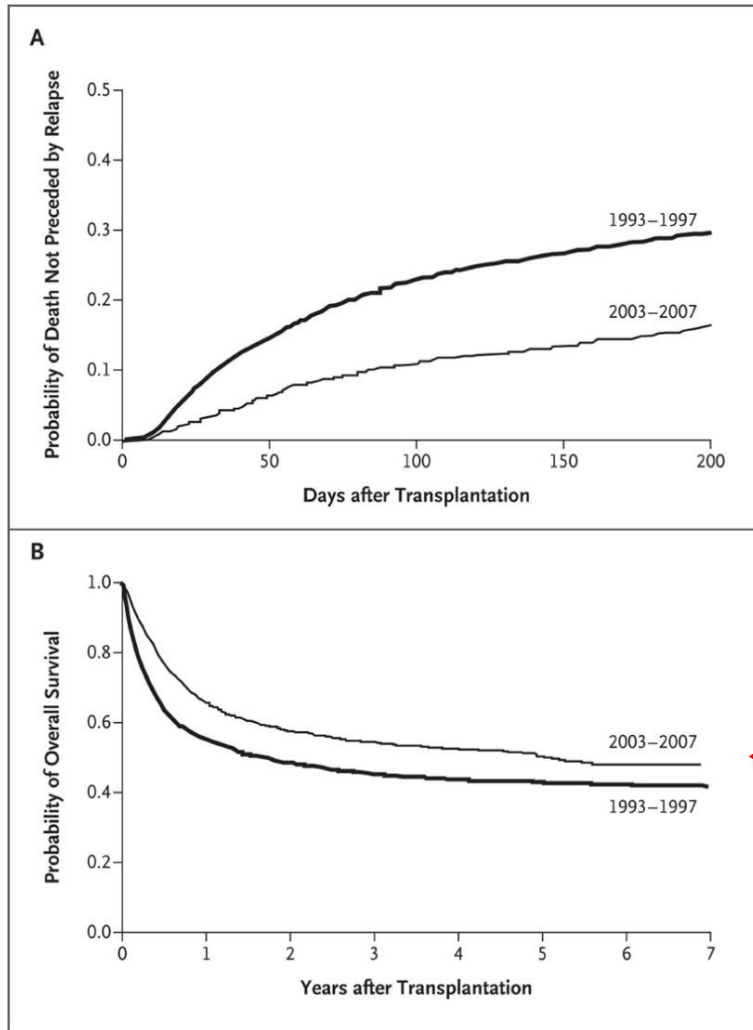
Quali risultati con le attuali terapie?

L'esempio del Linfoma Non Hodgkin

Si vive di più aggiungendo la terapia immunologica alla chemioterapia tradizionale (**terapia combinata**)



L'esempio di ciò che si deve ancora ottenere



Leucemia Acuta Mieloide

Probabilità di morte a 200 giorni dopo trapianto (non preceduto da recidiva)

Probabilità di sopravvivenza globale durante due decenni



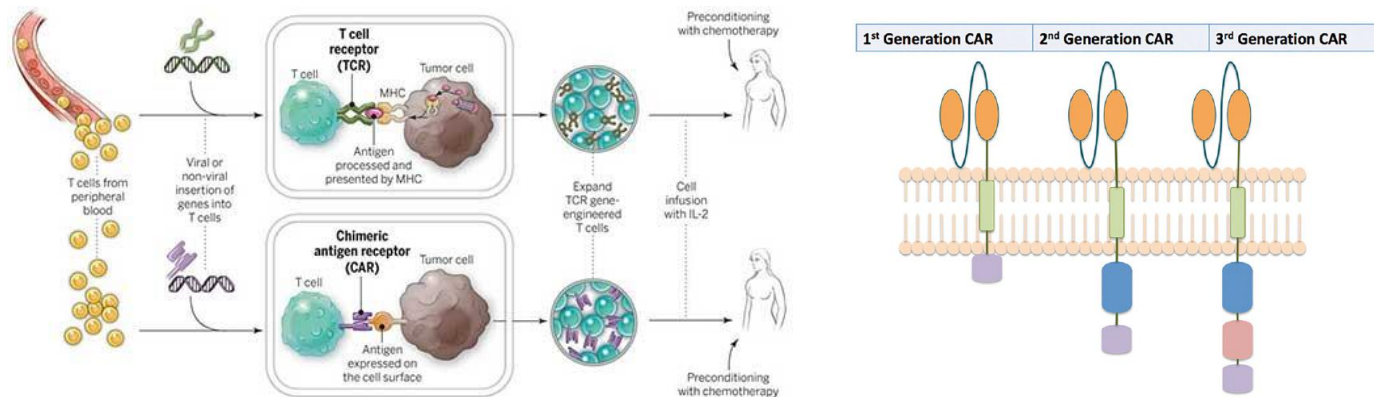
Quali limiti delle terapie tradizionali?

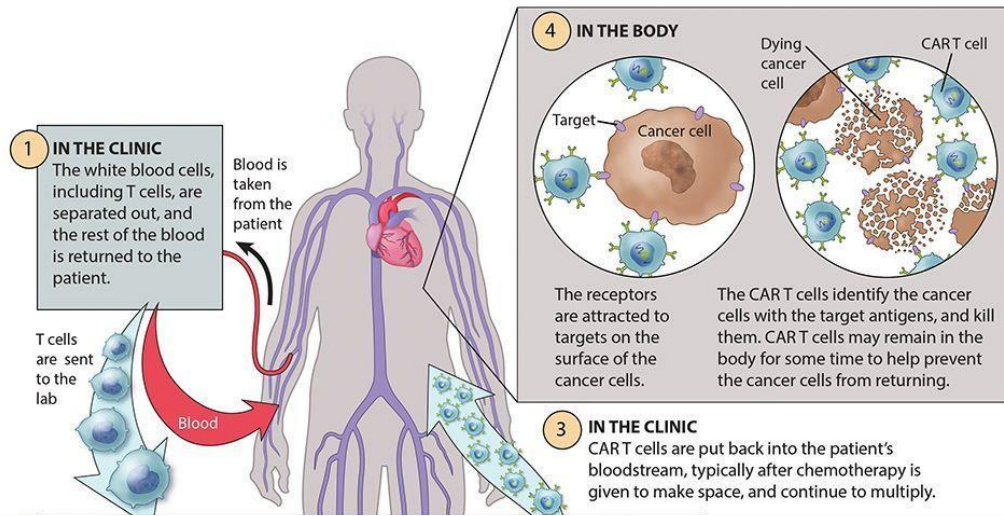
Principalmente si cerca di combattere la cellula con farmaci che per quanto “target” agiscono solo su alcuni siti della cellula tumorale. Questa è tuttavia in grado di modificarsi per rendersi invisibile alle terapie (multi-drug resistance -MDR) e/o al sistema immunitario

Il meccanismo “rivoluzionario” è quello di restituire al sistema immunitario del paziente la piena competenza antitumorale

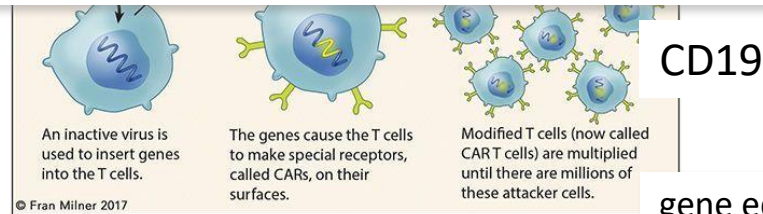
Cosa sono le CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells)

Le CAR-Ts sono i linfociti T ingegnerizzati, dotati di un sistema di riconoscimento mirato (il recettore chimerico) ad alcuni tipi di cellule tumorali (anti-CD19).





Ripristinando la competenza immunologica -> una sola terapia per differenti neoplasie ematologiche



gene editing e vettori virali

1. I linfociti T del paziente vengono prelevati, modificati e fatti espandere in laboratorio.
2. Vengono reintrodotti nel paziente, precedentemente trattato con chemioterapia per eliminare le cellule del suo sistema immunitario e lasciare campo libero ai linfociti T modificati
3. La procedura è personalizzata -> trattate solo cellule di ogni singolo paziente (per evitare problemi di rigetto): passa circa un mese dal prelievo alla re-infusione delle cellule

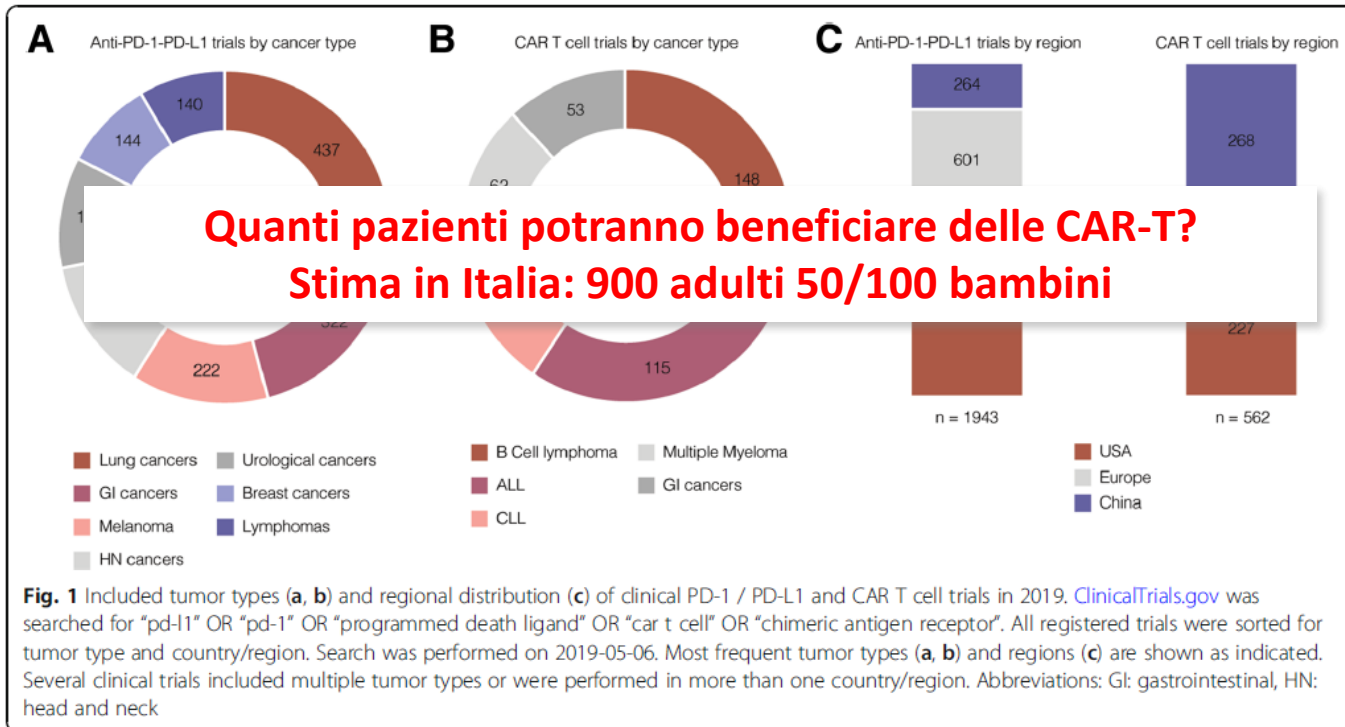
Quali dati su CAR-T: efficacia e tossicità

TABLE 1 Selected trials of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in B-cell malignancies

Study	Product/Costimulatory Domain	Cell Dose, cells/kg	Study Population	Response	≥Grade 3 AEs
Kochenderfer, 2017	CD28	1 × 10 ⁶ 2 × 10 ⁶ 6 × 10 ⁶	22 patients with B-cell lymphomas	73% ORR, 55% CR (92% ongoing at median 12.5 mo), 63% 12-mo PFS	CRS: not reported NT: 55%
Turtle, 2017	4-1BB	2 × 10 ⁵ 2 × 10 ⁶ 2 × 10 ⁷	24 patients with CLL after ibrutinib failure	74% ORR, 21% CR (100% PFS at median follow-up of 6.6 mo)	CRS: 8.3% NT: 25%
Maude, 2018	Tisagenlecleucel (4-1BB)	0.2-5 × 10 ⁶ (<50 kg) 0.1-2.5 × 10 ⁸ (>50 kg)	75 children and young adults with ALL	81% ORR, 60% CR, 73% 6-mo EFS	Total: 73% CRS: 47% NT: 13.3%
Park, 2018	CD28	1 × 10 ⁶ 3 × 10 ⁶	53 adults with ALL	83% CR, 6.1 mo median EFS	CRS: 26% NT: 42%
Abramson, 2018	Lisocabtagene maraleucel (4-1BB)	1 × 10 ⁸	91 patients with DLBCL, FL grade 3B, and MCL	80% ORR, 55% CR, 50% CR at 6 mo	CRS: 1% NT: 12%
Park, 2018	CD28 and 4-1BB	1 × 10 ⁵ 3 × 10 ⁵ 1 × 10 ⁶ 3 × 10 ⁶	25 patients with CLL, DLBCL, FL, and WM	57% CR DLBCL: 88% CR (92% ongoing at median 93 d)	CRS: none NT: 8.3%
Locke, 2019	Axicabtagene ciloleucel (CD28)	2 × 10 ⁶	108 patients with DLBCL	83% ORR, 58% CR, 11.1 median DOR	Total: 48% CRS: 11% NT: 32%
Schuster, 2019	Tisagenlecleucel (4-1BB)	1-5 × 10 ⁸	93 patients with DLBCL	52% ORR, 40% CR, 65% 12-mo RFS	CRS: 22% NT: 12%

Immunoterapia nelle neoplasie - 2019

Le sperimentazioni in corso



Situazione in Sicilia

Incidenza e tassi standardizzati diretti nelle Aziende Sanitarie territoriali e nei distretti della Sicilia (aa 2003-2011)

Leucemia Acuta Linfatica (B/T)

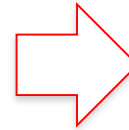
Numero medio annuale: (F) 29.5; (M) 42,1

Casi prevalenti: (F) 882; (M) 825

Linfoma Non Hodgkin (B/T)

Numero medio annuale: (F) 342; (M) 422

Casi prevalenti: (F) 3163; (M) 3517



Quanti pazienti potranno fare le CAR-T?

LAL-B (adulti)

-> R/R 15% -> ?

LNH-B

-> R/R 10% -> ?

Presunzione su stima nazionale: **60/70 casi**



- Perché si sono sviluppate le CAR-T e come funzionano
 - **Documento SIE/AIFA per l'accreditamento dei centri e requisiti essenziali terapia con CAR-T**
-

Chi può fare le CAR-Ts oggi in Italia

- Pochi centri con «expander program» delle CAR-Ts commercializzate (Gilead)
- Studi di fase II/III
- Fase di accreditamento regionale dei centri
- Contrattazione AIFA per commercializzazione CAR-Ts (Gilead, Novartis)





Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

1. PRE-INFUSIONE. Fase di screening del paziente eligibile -> Leucaferesi -> Eventuale chemioterapia per controllare la malattia -> Terapia linfodepletiva -> Infusione

2. POST-INFUSIONE. Infusione -> Fase di monitoraggio tossicità acuta -> valutazione risposta di malattia -> Follow-up a medio e lungo termine

Una volta che il prodotto è stato infuso al paziente, il profilo di tossicità acuta (sindrome da rilascio citochinico, neurotossicità – immune effector cell-associated neurotoxicity - ICANS) di queste terapie fa sì che il paziente necessiti di uno stretto monitoraggio clinico durante i primi 7-10 giorni dalla somministrazione (F.U. a lungo termine - 15 aa – causa terapia genica)



Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

Partendo da queste premesse e dall'organizzazione adottata dai centri che per primi hanno iniziato ad utilizzare questa metodica, risulta chiaro come siano necessari due livelli di competenza per gestire le CARTS:

1. Infrastrutturale

2. Logistico e clinico



Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

Criteria per accreditare un centro all'uso delle CARTS: requisiti logistici (I)

Le strutture che vogliono impiegare terapie con CARTS **necessiteranno delle seguenti strutture:**

Centro di aferesi: raccolta dei linfociti del paziente (secondo i protocolli stabiliti dalle case farmaceutiche e nel rispetto della normativa in materia di raccolta)
-> raccolta idonea per cell factory per manipolazione genica

Laboratori afferenti al Tissue Establishment:

-> conservazione delle CARTs una volta create dalla cell factory (JACIE/CNT)

Reparto di degenza:

- > chemioterapia linfo-depletiva necessaria prima della infusione di CARTs
- > un monitoraggio post-infusione CAR-Ts
- > terapie di supporto per complicanze legate alla terapia cellulare (non richiedano un ricovero in Terapia Intensiva)



Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

Criteria per accreditare un centro all'uso delle CARTS: requisiti logistici (II)

Stanza di reinfusione CAR-Ts: le cellule CARTS ricadono a livello europeo nella categoria di prodotti di terapia genica con finalità medica (direttiva 2001/20/EC e normative per prodotti geneticamente modificati - livello di contenimento del rischio biologico di grado 2)

Unità di Terapia Intensiva: sindrome da rilascio citochinico (CRS) e neurotossicità acuta (CRES-ICANS encefalopatia). Nel 15-50% degli studi la CRS è stata di grado 3-4
-> **disponibilità posto letto rianimazione in situ periodo post-somministrazione**

Ambulatorio di follow-up: gestione complicanze legate sia all'uso di un prodotto trattato con vettori retro virali (oncogenesi inserzionale, replicazione virale), sia ad un aumento delle complicanze infettive legate all'ipogammaglobulinemia dovuta alla deplezione delle cellule B



Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

Criteria per accreditare un centro all'uso delle CARTS: competenze cliniche e laboratoristiche (I)

**necessità di un gruppo di lavoro contenente diversi specialisti CAR-T Team
Multidisciplinare, non solo medici**

Valutazione paziente candidato a CAR-Ts:

- > Medico con competenza nella gestione CAR-Ts,
- > Data manager/centro coordinatore, effettiva disponibilità di CARTS e stima prevista del tempo necessario al processo di produzione.

Fase di aferesi:

- > Medico trasfusionista

Fase di ponte (Bridging) tra aferesi e reinfusione di CAR-Ts

- > Medico ematologo, eventuale necessità di chemioterapia per controllare la neoplasia durante le 3/4 settimane che intercorrono tra aferesi e re-infusione
- > Medico con competenza nella gestione CARTS



Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

Criteria per accreditare un centro all'uso delle CARTS: competenze cliniche e laboratoristiche (II)

Fase di infusione:

- > Medico con competenza nella gestione CARTS. Necessità di chemioterapia linfodepletiva da 2 - 14 gg < reinfusione di CAR-Ts. Terapia somministrata durante lo stesso ricovero della re infusione CARTS
- > Personale di laboratorio con esperienza in manipolazione cellulare. (conservazione delle CAR-Ts inviate dalla azienda farmaceutica e pronto ad essere reinfuso)
- > Personale infermieristico adeguatamente addestrato

Quali requisiti secondo la SIE

- Società Italiana di Ematologia -

Criteria per accreditare un centro all'uso delle CARTS: competenze cliniche e laboratoristiche

Fase precoce di post-reinfusione (giorno 0 + 30)

-> Medico con competenza nella gestione CARTS. Gestione tossicità specifiche: neutropenia, la sindrome da rilascio citochinico (CRS) e la neurotossicità (CRES)

-> Medico intensivista/rianimatore. Conoscenza protocolli gestione CRS (ad es uso di Tocilizumab, MoAb anti-IL6)

-> **Neurologo**

-> Personale infermieristico

Fase tardiva di post-reinfusione (giorno + 30 -> FU lungo termine)

-> Medico con competenza nella gestione CARTS. Valutazione modalità di risposta, differente dai farmaci chemioterapici comunemente utilizzati. Possono esserci risposte più tardive o cosiddette “pseudoprogessioni” dove l’infiammazione generata da queste cellule può essere fraintesa per una progressione di malattia

-> Radiologo e medico nucleare



STDG

STB/PI/42851



Il Direttore Generale

Roma, 12/04/2019

Commissione Salute presso la Conferenza Stato-Regioni
Dott. Antonio Saitta
assessore.sanita@regione.piemonte.it
commissione.salute@regione.piemonte.it

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

Si trasmette per opportuna conoscenza la nota di pari oggetto, inoltrata alla scrivente Direzione dall'Ufficio Segreteria Organismi collegiali di questa Agenzia, relativa al parere reso dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) nella seduta del 03-05 aprile 2019.

L'occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

Luca Li Bassi
Luca Li Bassi

New!



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;
- Accredimento 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.

Neurologo

Si rimane a disposizione per ogni ulteriore informazione necessaria.

Il Dirigente
Alessandra Dell'Utri



Quali risorse per la formazione Scuola di Specializzazione in Ematologia - Rete Formativa UniPa -





Conclusioni

- Le CAR-T sono una cura rivoluzionaria delle neoplasie ematologiche
 - La gestione delle complicanze è essenziale nel percorso di cura
 - I centri abilitati devono sviluppare un formale “CAR-T cells Team Interdisciplinare”
 - Accreditamento JACIE/CNT + presenza in situ di terapia intensiva dedicata e neurologia sono requisiti essenziali (SIE, EMA, AIFA, accreditamento Aziende produttrici)
-







STDG

STB6/PI 42891



Il Direttore Generale

Roma, 12/04/2019

Commissione Salute presso la Conferenza
Stato-Regioni
Dott. Antonio Saitta
assessore.sanita@regione.piemonte.it
commissione.salute@regione.piemonte.it

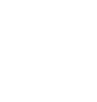
OGGETTO: Criteri individuati dalla CTS ai fini dell'individuazione dei centri prescrittori delle terapie CAR-T

Si trasmette per opportuna conoscenza la nota di pari oggetto, inoltrata alla scrivente Direzione dall'Ufficio Segreteria Organismi collegiali di questa Agenzia, relativa al parere reso dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) nella seduta del 03-05 aprile 2019.

L'occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

Luca Li Bassi
Luca Li Bassi

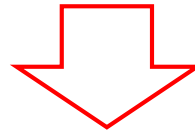






Su cosa agisce la terapia

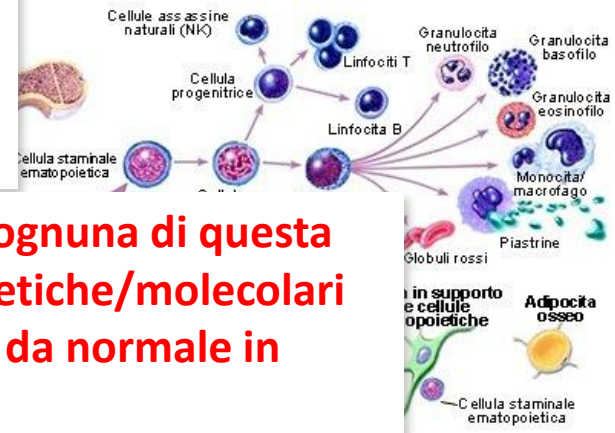
Le neoplasie ematologiche (leucemie, linfomi e mielomi) sono caratterizzate da complesse alterazioni genetiche acquisite delle cellule del sangue. Solo in pochi casi le alterazioni genetiche sono singole



1. Essendo le cellule ematiche anche cellule immunologiche, la terapia è generalmente la combinazione di terapia antineoplastica e immunologica
 2. La terapia antitumorale può essere specifica su una singola alterazione genetica - > terapia target
 3. La terapia deve agire non solo sulle cellule malate ma anche sull'ambiente in cui queste si sviluppano (midollo ematopoietico, osso, linfonodi)
-

Genesi delle neoplasie ematologiche

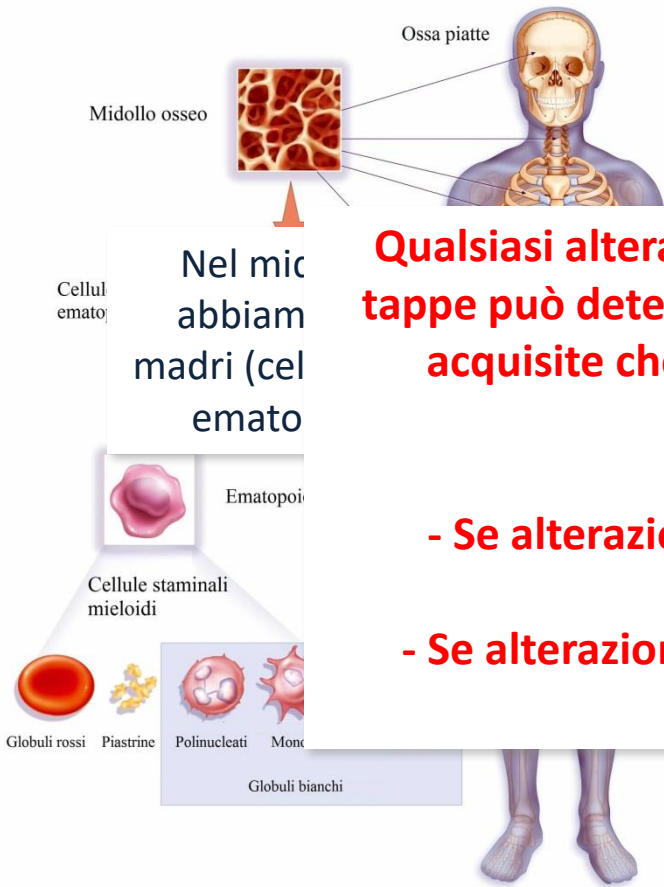
Queste maturano (si differenziano) in cellule specifiche (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine)



Qualsiasi alterazione che si verifica in ognuna di questa tappe può determinare alterazioni genetiche/molecolari acquisite che trasformano la cellula da normale in «neoplastica»

- Se alterazioni della cellula staminale -> leucemie

- Se alterazioni delle cellule nei linfonodi -> linfomi e mielomi



e, lasciano
o in circolo
(globuli rossi, piastrine,
globuli bianchi) e/o nei
linfonodi (linfociti B e T)