

NUOVE FRONTIERE DI CURA: LA TERAPIA GENICA CAR-T

Franca Fagioli
Presidente AIEOP

Direttore S.C. Oncologia Pediatrica,
Presidio Infantile Regina Margherita
Città della Salute e della Scienza di Torino

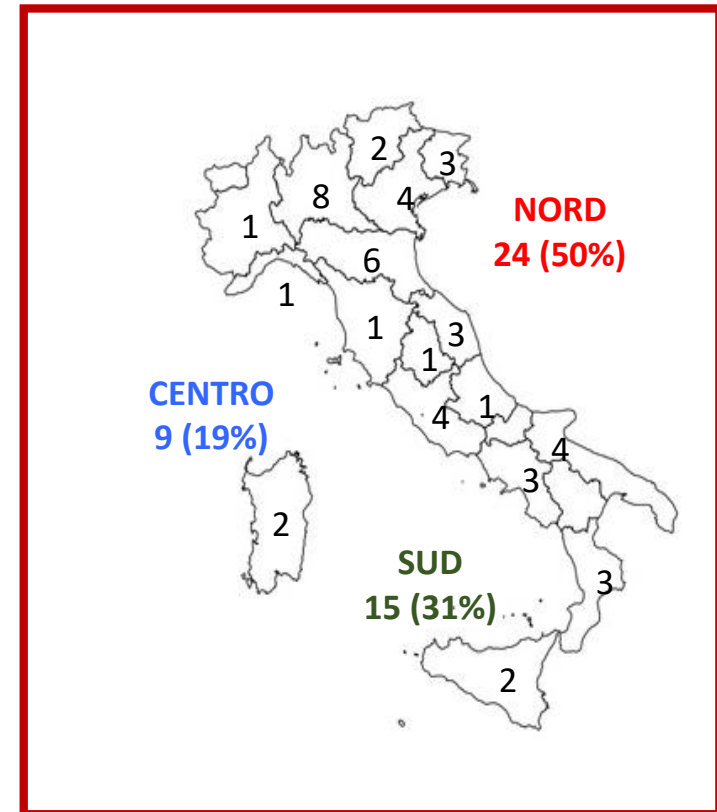


ASIAGO-GALLIO
20-21 SETTEMBRE 2018
HOTEL CAARTEN
VIA KAROTOLE 15/18
GALLIO

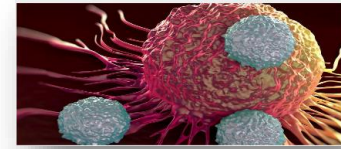
SUMMER SCHOOL 2018
GOVERNARE IL CAMBIAMENTO

2018 MOTORE
SANITA'
Sanità Universale

- Oncologia: 6 GDL
- Ematologia-Oncologia: 6 GDL
- Ematologia-Immunologia: 4 GDL
- Per area di interesse: 11 GDL



Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: NUOVA FRONTIERA DI CURA



1. APPROVAZIONI IN PEDIATRIA

30 agosto 2017 → approvazione FDA per leucemia linfoblastica a cellule B refrattaria o in seconda o successiva recidiva nei pazienti pediatrici e fino ai 25 anni di età

1 maggio 2018 → approvazione FDA per linfoma a grandi cellule B R/R dopo 2 o più linee di terapia sistemica negli adulti

27 agosto 2018 → approvazione EMA per leucemia linfoblastica a cellule B refrattaria, in recidiva post trapianto o in seconda o successiva recidiva nei pazienti pediatrici e fino ai 25 anni di età e linfoma diffuso a grandi cellule B R/R dopo 2 o più linee di terapia sistemica negli adulti

2. COSTI

Costi del trattamento con TMTisagenlecleucel (Kymriah, Novartis): 475.000\$

Con una stima di 600 pazienti/anno elegibili per TMTisagenlecleucel negli USA, i costi da sostenere sarebbero di 259 milioni di \$

A questi sono da aggiungere i costi di procedure tecniche (leucaferesi, linfodeplezione) e della gestione degli eventi avversi correlati alla terapia con CAR-T

3. TERAPIA INNOVATIVA

Terapia immunocellulare altamente innovativa destinata a cambiare radicalmente la prognosi dei pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta e *dei pazienti adulti con linfoma*

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Ogni anno in Italia si ammalano di tumore circa **2300** tra bambini (1400) e adolescenti (900) → circa **450** ricevono diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (**LLA**)

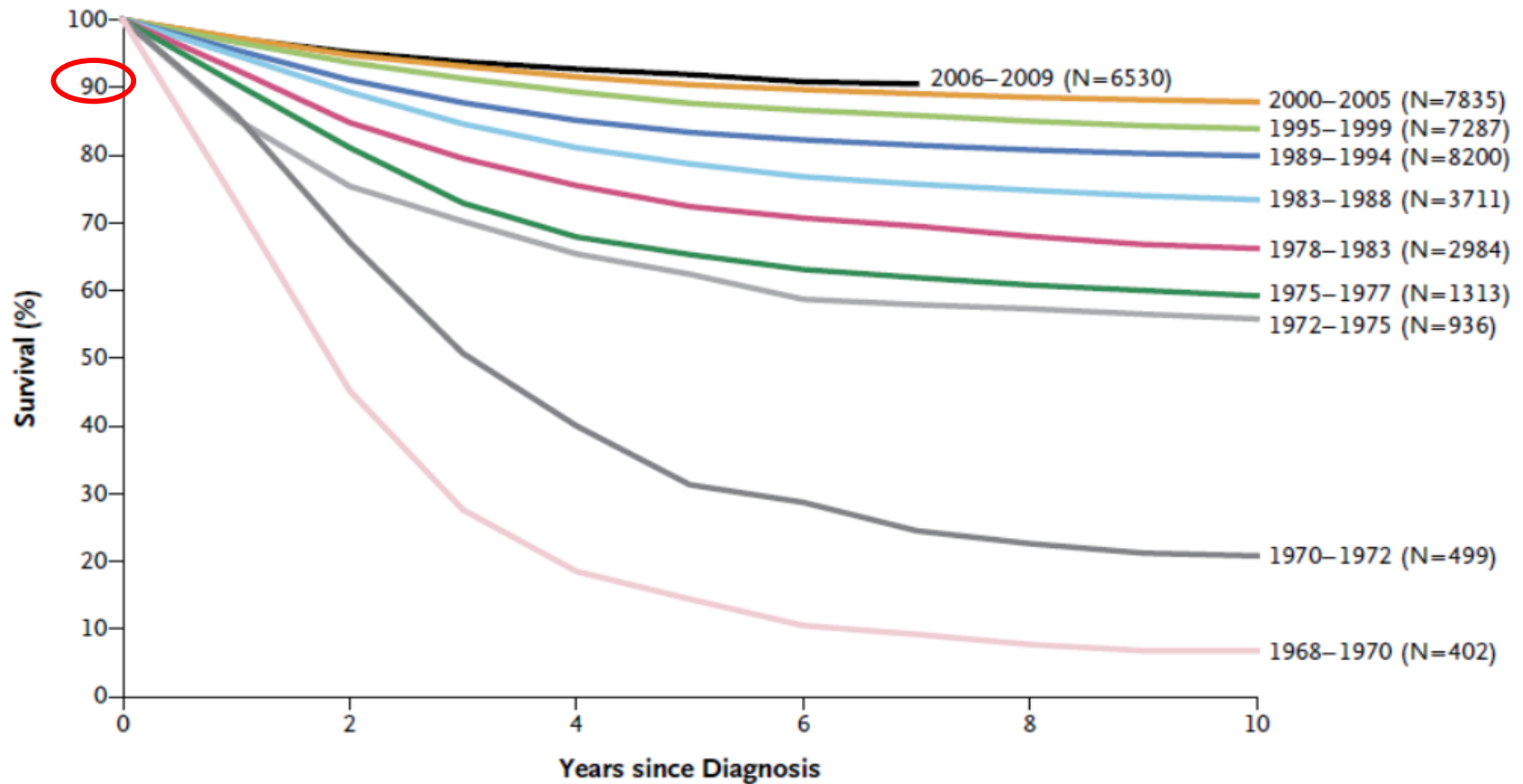
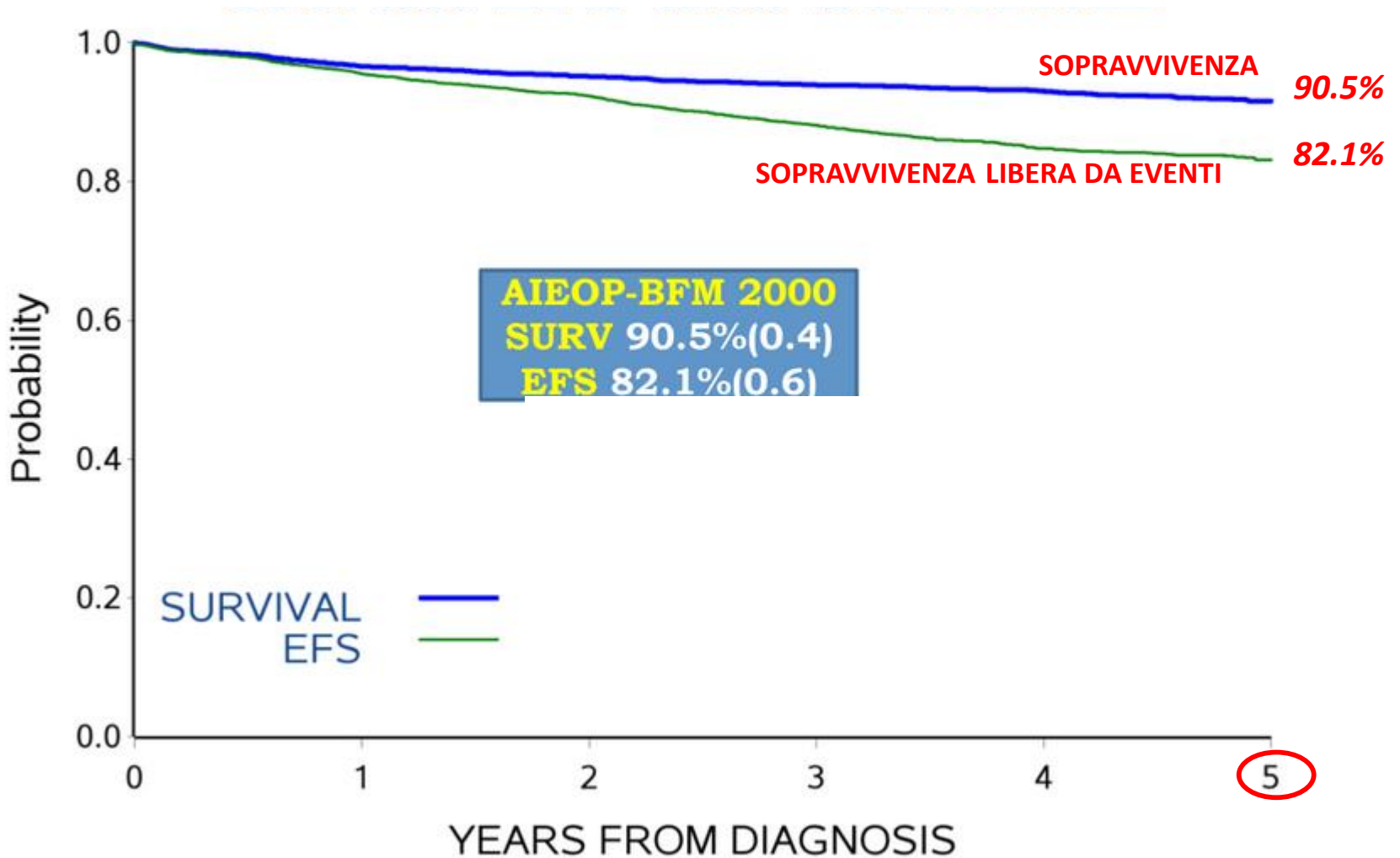


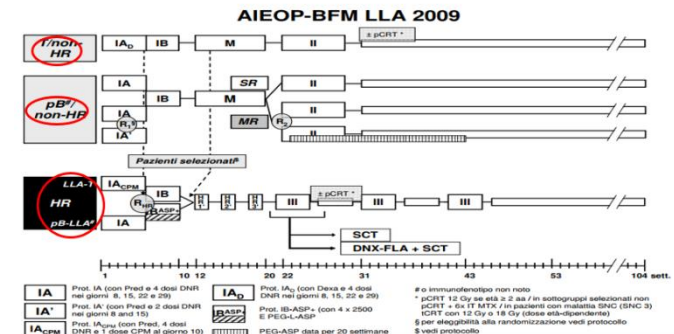
Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968–2009.

PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2009



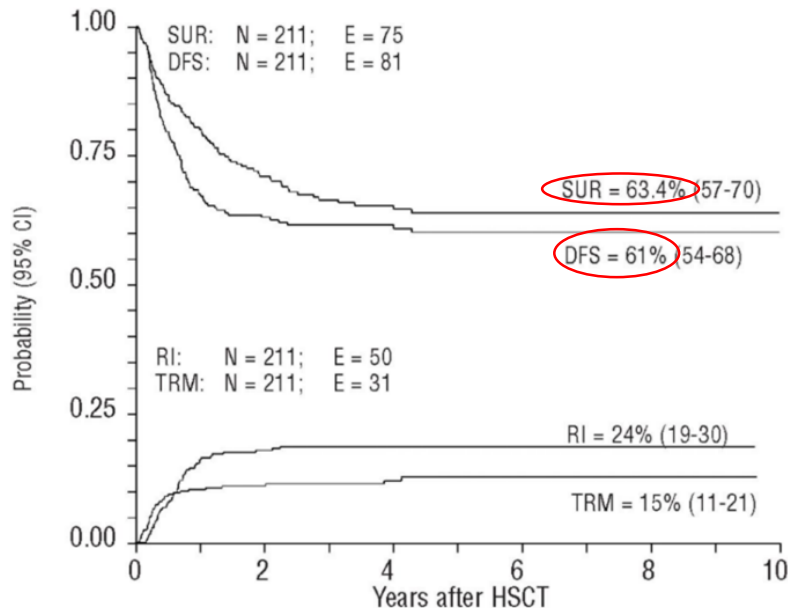
LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

- ✓ Trapianto cellule staminali ematopoietiche

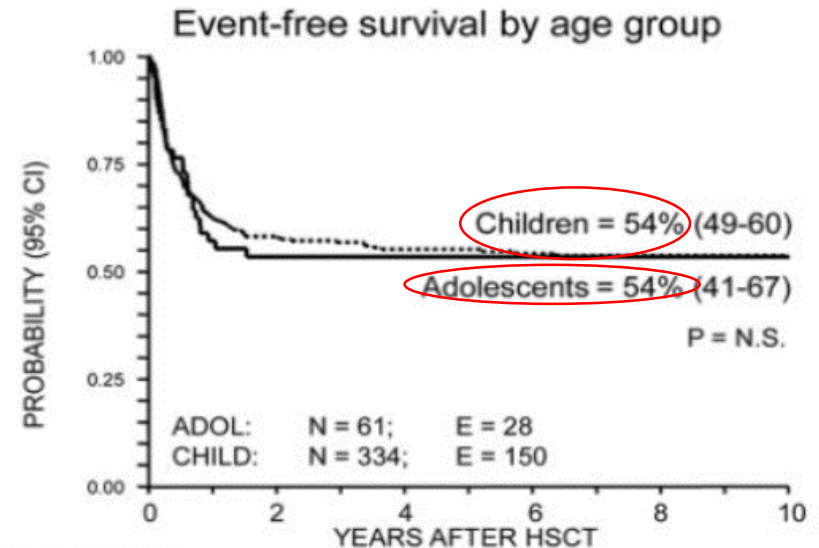


Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (TCSE) in pazienti pediatrici con LLA in prima e seconda Remissione Completa (RC)

Prima RC



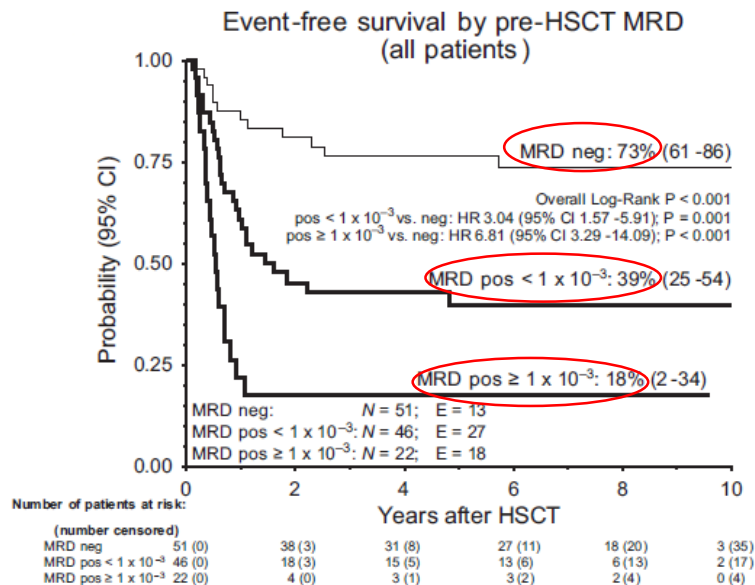
Seconda RC



- 211 pazienti pediatrici con LLA ALTO RISCHIO
- Sopravvivenza complessiva a 10 anni ~ 60%
- Tossicità accettabile

- 395 pazienti pediatrici con LLA
- Sopravvivenza libera da malattia complessiva 54%
- Non c'è differenza nella sopravvivenza tra bambini e adolescenti

Ruolo della Malattia Minima Residua (MRD) nei pazienti pediatrici con LLA post TCSE Allogeneico



- 119 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto in RC
- Sopravvivenza libera da malattia complessiva 50%
- MRD importante fattore prognostico prima e dopo TCSE

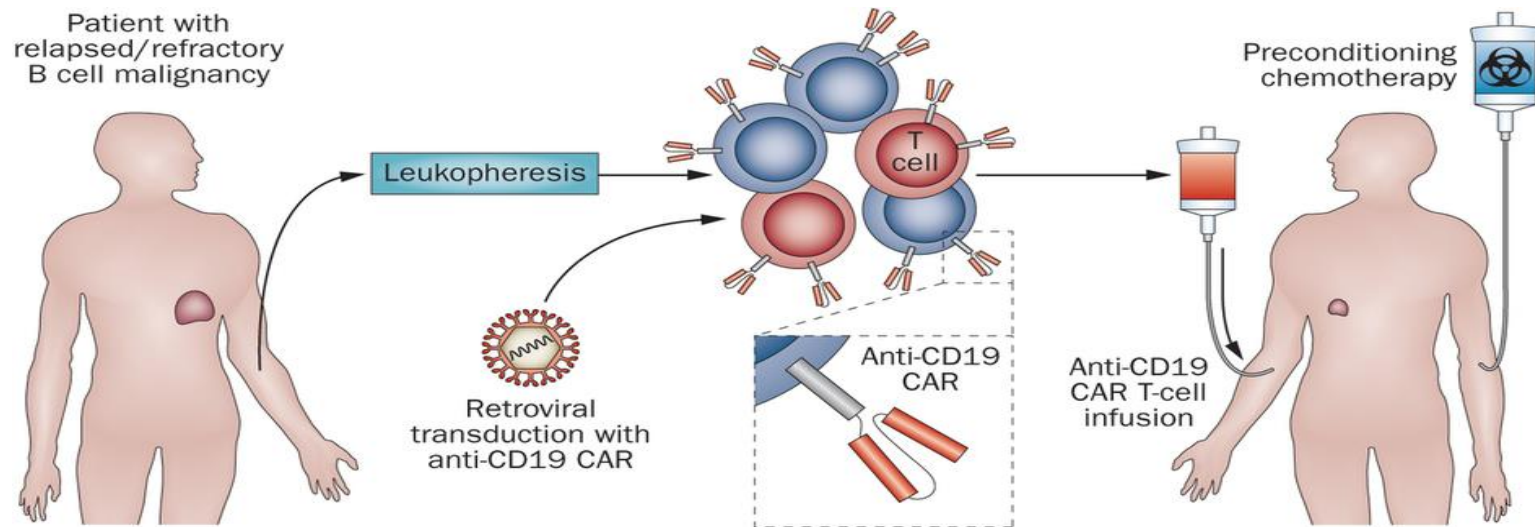
LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN ETA' PEDIATRICA

Il **15-20%** dei pazienti con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) trattati con gli attuali protocolli di prima linea presenta ricaduta di malattia  il 50% può essere guarito con regimi polichemioterapici comprendenti chemioterapia ad alte dosi e allo-TCSE

Il **15%** dei bambini affetti da LLA va ancora incontro a decesso

La LLA rappresenta ancora oggi **la prima causa di morte in Oncologia Pediatrica**

Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: NUOVA FRONTIERA DI CURA



Le cellule CAR-T vengono prodotte per ogni singolo paziente, utilizzando le sue stesse cellule.

Le cellule T vengono prelevate dal sangue del paziente e riprogrammate in laboratorio per creare cellule T geneticamente modificate e dotate di un recettore in grado di riconoscere e combattere le cellule tumorali e altre cellule B che esprimono uno specifico antigene una volta reinfuse nel paziente.

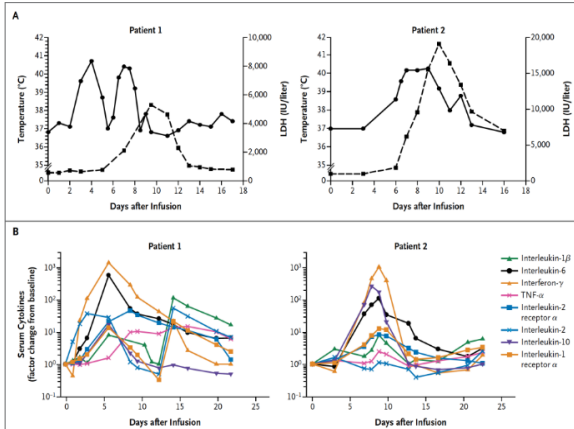


FARMACO IMMUNOLOGICO PERSONALIZZATO

Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells

Studio clinico di Fase I

2 pazienti pediatrici con LLA recidivata/refrattaria trattati con CAR-T cells



La remissione completa di malattia è stata osservata nei 2 pazienti

Paziente 1: in remissione a 11 mesi dal trattamento con CAR-T

Paziente 2: ricaduta 2 mesi dopo il trattamento

Grupp et al, N Engl J Med 2013

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

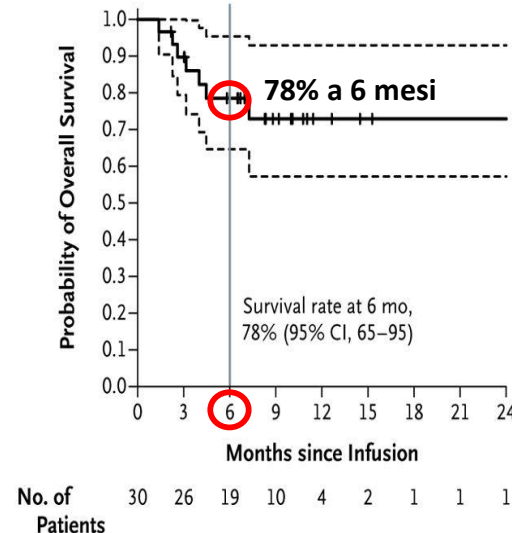
NEJM.ORG OCTOBER 16, 2014

30 pazienti (25 pediatrici)
LLA recidivata/resistente



27 pazienti (90%) hanno ottenuto la
remissione completa di malattia

Sopravvivenza globale



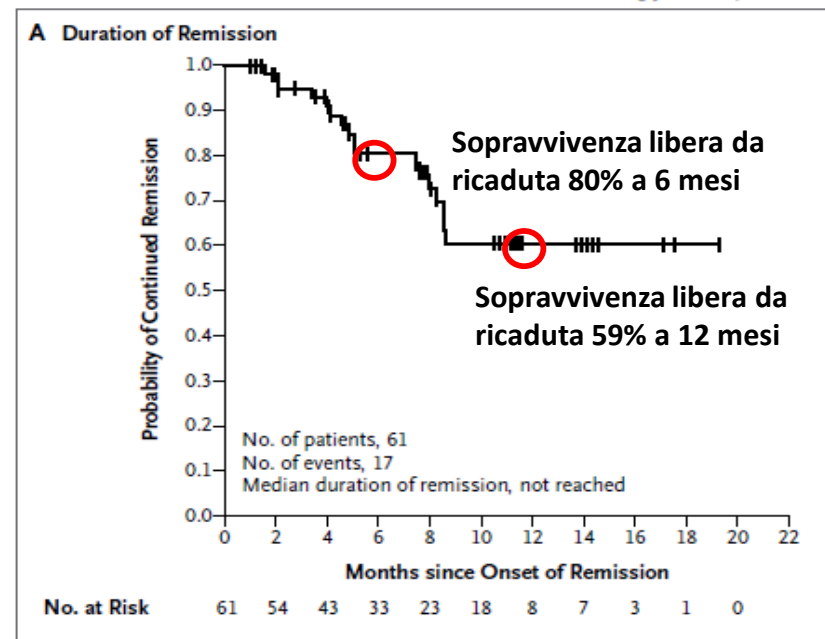
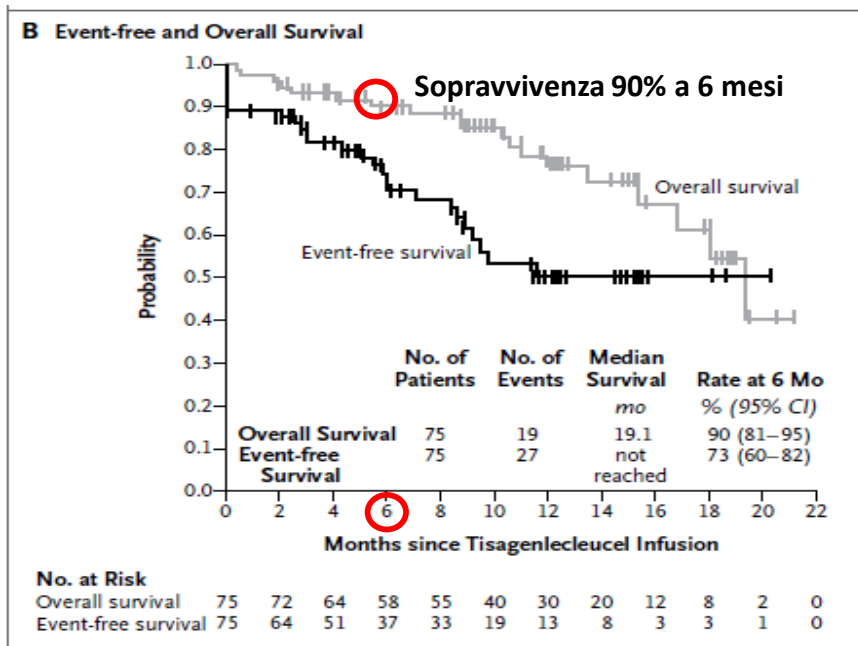
Maude et al, 2014

ORIGINAL ARTICLE

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

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moorloosa, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecsek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Leibwohl, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp

N Engl J Med 2018;378:439-48.



- ✓ 75 pazienti pediatrici affetti da LLA plurirecdivata o refrattaria ai trattamenti standard (compreso alloTCSE)
- ✓ 1 singola infusione di linfociti trasdotti con CAR CD19 (TMTisagenlecleucel)
- ✓ Remissione a 3 mesi → **81% dei pazienti**
- ✓ La remissione è stata duratura con un tasso di sopravvivenza libera da ricaduta a 6 mesi dell'**80%**
- ✓ Sopravvivenza a 6 mesi → **90%**

ORIGINAL ARTICLE

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

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moorloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecsek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebwohl, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp N Engl J Med 2018;378:439-48.

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)
	<i>number of patients (percent)</i>		
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



FIAGOP
Federazione Italiana Associazioni
Genitori Oncoematologia Pediatrica
Onlus



F.A.V.O.

Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia



SELEZIONE DEI CENTRI IDONEI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI CAR-T

REQUISITI LOGISTICI:

- Centro di aferesi
- Laboratori afferenti al Tissue Establishment
- Reparto di degenza
- Stanza di reinfusione CARTS
- Unità di Terapia Intensiva
- Ambulatorio di follow-up

ACCREDITAMENTO JACIE CERTIFICAZIONE AIFA FASI I

**PER I CENTRI PEDIATRICI
LE COMPETENZE
MEDICHE ED
INFERMIERISTICHE
DOVRANNO ESSERE
CORRELATE A TALE AREA**

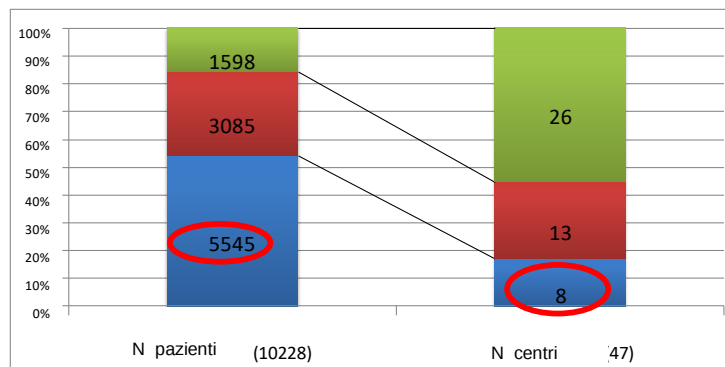
COMPETENZE CLINICHE E LABORATORISTICHE:

- **Valutazione del paziente per terapia con CARTS**
 - Medico con competenza nella gestione CARTS
 - Data Manager/centro coordinatore
- **Fase di Aferesi**
 - Medico trasfusionista
- **Fase di ponte («Bridging») tra aferesi e reinfusione di CARTS**
 - Medico ematologo
 - Medico con competenza nella gestione CARTS
- **Fase di infusione**
 - Medico con competenza nella gestione CARTS
 - Personale di laboratorio con esperienza in manipolazione cellulare
 - Personale infermieristico adeguatamente addestrato
- **Fase precoce post reinfusione** (dal giorno 0 al giorno +30)
 - Medico con competenza nella gestione CARTS
 - Medico intensivista/rianimatore
 - Neurologo
 - Personale infermieristico
- **Fase tardiva post reinfusione** (dal giorno +30 e durante follow up lungo termine)
 - Medico con competenze nella gestione CARTS
 - Radiologo o medico nucleare

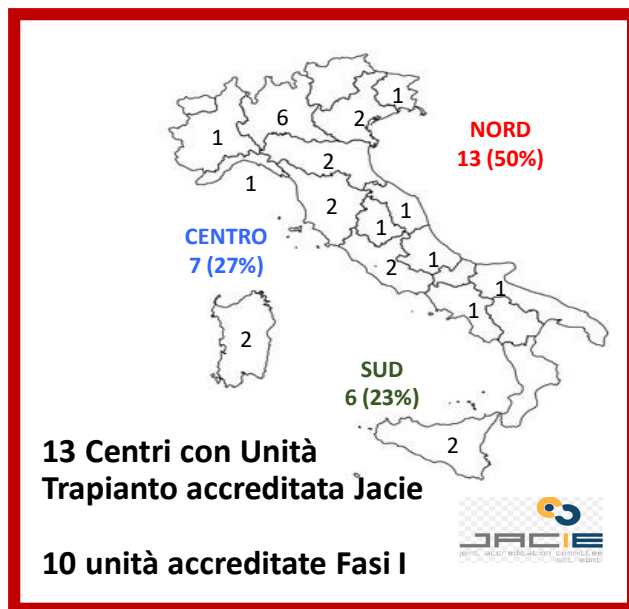
SELEZIONE DEI CENTRI IDONEI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI CAR-T

Selezione dei Centri con la maggiore esperienza
nel trattamento dei pazienti con LLA

**54% dei pazienti è stato
trattato in soli 8 Centri
AIEOP**



Mod 1.01



VANTAGGI/SVANTAGGI DI CAR-T

PRO

Unica opportunità terapeutica in grado di salvare la vita ai pazienti

Possibilità di aumentare l'efficacia e ridurre la tossicità di CAR-T modulando l'azione dei linfociti T e con la titolazioni del numero di CAR-T da infondere

Applicabili in futuro in altre patologie oncologiche oltre a leucemia e linfoma

CONTRO

Efficacia <100%

Tempo di produzione (4 settimane)

Tossicità acuta anche grave (neurotossicità, sindrome da rilascio di citochine)

Costi elevati (ma necessario compararli con tossicità tardiva)

COSTI GUARIGIONE: L'ALTRA FACCIA DELLA MEDAGLIA

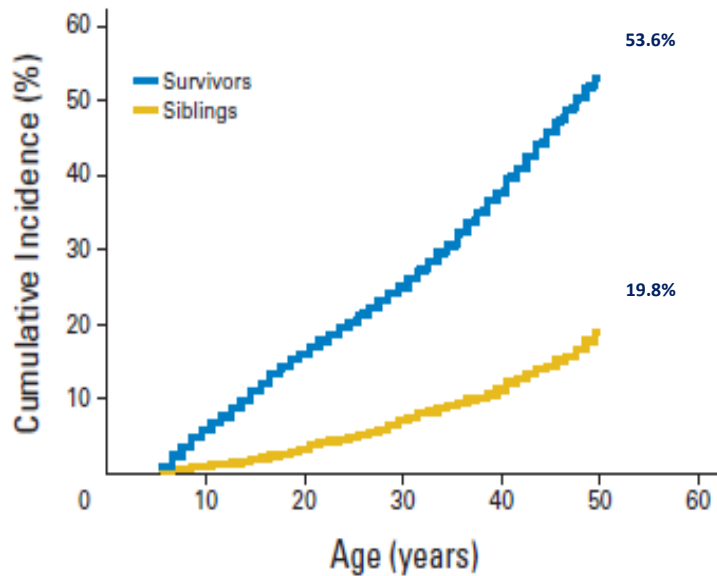


Il bambino è un essere in crescita ➡ importanza delle tossicità a lungo termine

Attualmente in Europa: 300-500.000 **lungo-sopravvivenuti** (>40.000 in Italia)

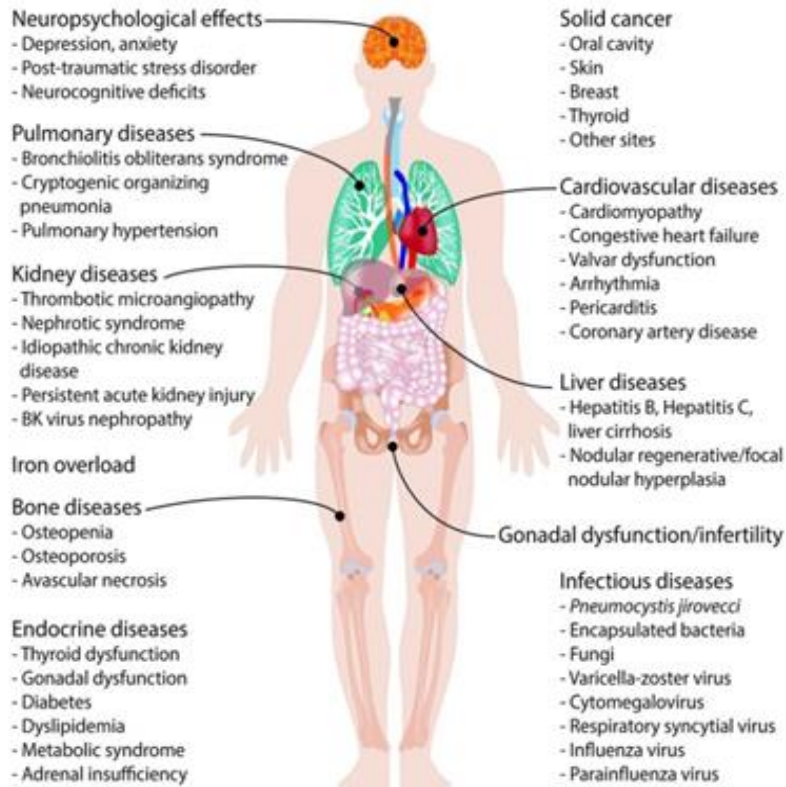
Vassal et al., PBC 2014

Francisci et al, Int J Cancer 2017



I lungosopravvivenuti, rispetto ai coetanei, presentano una maggiore incidenza di complicanze severe, a prognosi infausta e fatali.

COSTI GUARIGIONE: L'ALTRA FACCIA DELLA MEDAGLIA



- 2/3 dei lungo-sopravvissenti presenta almeno una alterazione cronica dello stato di salute
- ¼ presenta una condizione severa o a rischio di vita

- Complicanze a carico di diversi organi e apparati
- Sviluppo di secondi tumori
- Aumento della mortalità rispetto alla popolazione generale

Grazie

**ACCENDI D'ORO
ACCENDI LA SPERANZA**



**Campagna Internazionale
17 – 23 settembre 2018**
