

con il patrocinio di



PADOVA

SALA CONVEGNI VIMM

Via Orus, 2

28 MAGGIO 2019

ROAD MAP CAR-T

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

2019 **MOTORE**
SANITÀ
Gestire il Cambiamento

ABBIAMO NEL VENETO LE TECNOLOGIE E L'ORGANIZZAZIONE NECESSARIE?

**Marco Ruggeri
UOC Ematologia
ULSS 8 BERICA**

REGIONE DEL VENETO



ULSS8
BERICA

HemAffairs



Challenges to CAR T cell therapy uptake

CAR T cell therapy is a type of immunotherapy through which the patient's T cells (a type of white blood cells) are edited to enable the immune system to attack and destroy cancer cells. It has shown good remission rates in patients suffering from severe forms of blood cancers and brings high hopes for improving their quality of life.

Yet, uptake of this treatment in Europe compared to the US and China is slow, severely limiting patients' ability to benefit from it.

Several challenges remain with regard to CAR T cell therapy:

Clinical research and trials: The translation of preclinical research into clinical trials is still problematic, which is a barrier to developing the therapy across the EU

Geographical access: Pooling resources from the European hematology community, i.a. by fostering collaborative research in gene therapy and promoting joint health technology assessments, is needed to increase the availability of CAR T cell therapy across the EU.

Market access: Development of CAR T cell therapies is expensive and price tags are steep, delaying time to market and severely restricting patient access. Although the first two CAR T cell drugs were approved by the European Union in August 2018, some countries (e.g. the United Kingdom) have not yet granted them access to the national market.

Communication: Hematologists need policy support to tackle potentially negative perceptions of CAR T cell therapy. For example, given the high price tags, CAR T cell could be seen as "drugs for the rich".

Future EU R&I priorities for health

EHA is actively advocating for more funding opportunities for the development of gene and cell therapies, and for improving the affordability and accessibility of these therapies so that they will benefit as many patients as possible.

EHA welcomes the fact that the Innovative Medicines Initiative (IMI) has recognized the need to further support the translation of advanced therapies to patients and has identified CAR T cell therapy as one of the key topics for the next IMI call for proposals (Call 18), to be published in June 2019.

EHA sees the upcoming EU R&I framework program, **Horizon Europe (2021-2027)**, as an essential instrument to advance **CAR T cell therapy**. Member States will continue to exchange on this topic in April upon finalizing the overall priorities of Horizon Europe. EHA works together with other stakeholders to shape the Horizon Europe strategic priorities (2021-2024) and first work program (for 2021-2022), to ensure that they will encompass gene therapy.




Next Generation CAR T Cells

Carl June

February 15, 2019

PARKER INSTITUTE
for CANCER IMMUNOTHERAPY

15/02/2019 09:58
 Penn Medicine
Center for Cellular Immunology

CAR-T cell development in Europe

- Clinical activity in Europe
- Characteristics of European CAR-T centres
- European Clinical trials
- Use in Europe of Commercial CAR-T

SURVEY RESULTS



134
responses



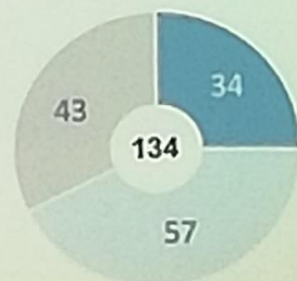
22
countries



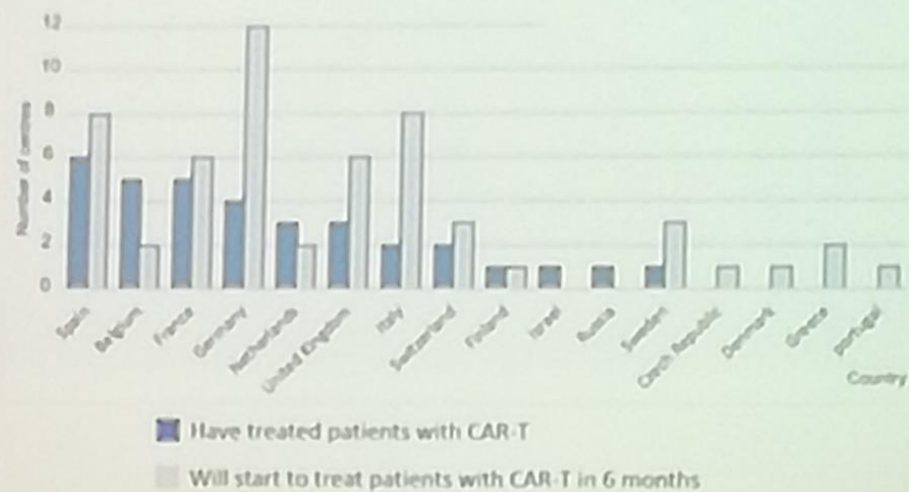
351
patients
(93% Clinical Trials)

Has your centre treated patients with CAR-T cells?

- Yes
- No, but we will start treating patients with CAR-Ts during the next 6 months
- No



European Centres CAR-T



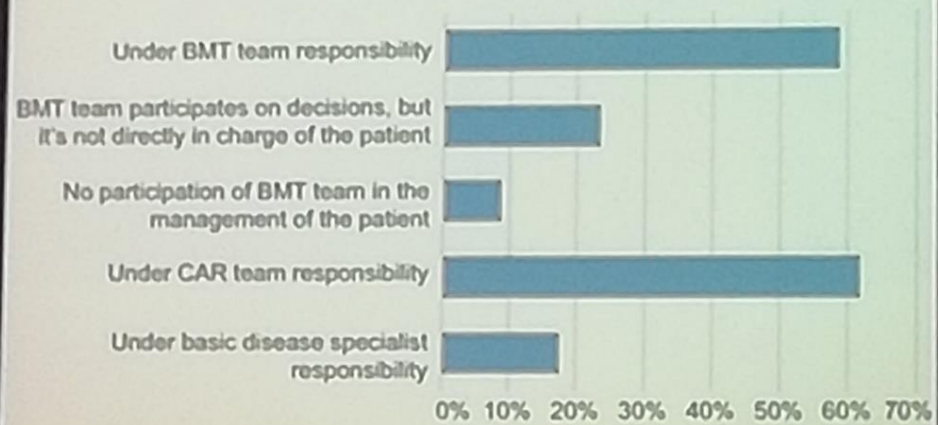
RESULTS

Patient characteristics N=351

	Frequency (%)
Age	
Pediatric (<18 years)	37%
Adult (≥18 years)	63%
Type of disease	
Acute lymphocytic leukemia	42%
Non-Hodgkin Lymphoma	34%
Multiple myeloma	5%
Chronic lymphocytic leukemia	1%
Other (e.g. solid tumor/AML)	6%

CAR-T centres in Europe

Responsibility of patient's management

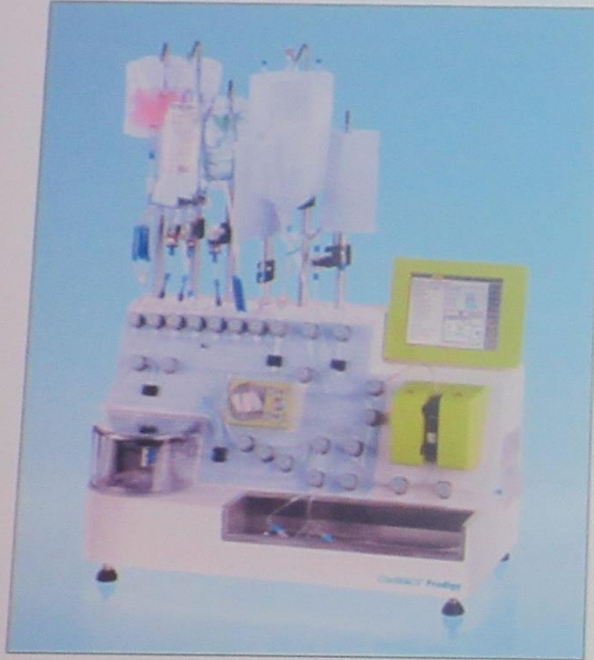


Clinical Trials CAR-T in Europe

- 18 Pharma/19 Academic*
Pharma: ALL (5), NHL (10), MM (3)
Academic: ALL (3), NHL (2), ALL/NHL (9), Solid tumors (5)
- At least 3 "Full-European" academic CT
- 7 Institutions **CAR-T production *in house*** (POC)
 - 3 Prodigy
 - 4 open, manual system

**Source: ClinTrialGov and EudraCT, February 2019*

The Miltenyi Prodigy allows robust CAR T manufacture



Main features of next generation CAR T-cell Production platforms:

- Completely closed systems
- Increasing Automation
- Minimal manual handling
- Abbreviated production times

Run	Yield Total lymph (x10 ⁸)	% CAR19+ T cells	Yield CAR19 + T cells (x10 ⁸)	Target met *** (≥ 3.5x10 ⁸ CAR19+ T cells)	Length of Process (Days)
15-01	4.00	23.9	0.96	X	10
15-03	8.08	44.5	3.6	✓	9
15-04	23.2	27.5	6.4	✓	9
15-06	18.5	50.2	9.3	✓	8
15-07	17.1	56.7	9.7	✓	8
15-GMP-01	20.0	66.4	13.3	✓	8
15-GMP-02	18.6	57.4	10.7	✓	8
15-GMP-03	17.1	54.0	9.2	✓	8
mean	15.8 ± 6.4 x10 ⁸	47.6 ± 14.9%	7.9 ± 4.0 x10 ⁸		

Qasim et al, Cytotherapy 2016.

Academic Clinical Trials CAR-T in Europe

Disease	Country	Centre
ALL	Russia	Moscow
ALL	Italy	Bergamo/Monza
ALL	UK	UCL (2)
NHL	UK	UCL (2)
ALL/NHL	UK	UCL (2)
ALL/NHL	Israel	Sheba Hospital
ALL/NHL	Spain	Clinic Barcelona
ALL/NHL	Sweden	Uppsala Univ (2)
ALL/NHL	UK	King's College
ALL/NHL	Germany	Heidelberg Univ
ALL/NHL	Italy	Bambino Gesù

Academic Clinical Trials CAR-T in Europe

Target	Disease	Country	Centre
NKG2D	CaColorectal	Belgium	Celyad
GD2	Neuroblastoma	Italy	Bambino Gesù
GD2	Neuroblastoma	UK	UCL
FAP	Mesotelioma	Switzerland	Zurich Univ
ErbB	Head and Neck	UK	King's College

Use in Europe of Commercial CAR-T*

- Kimriah approved and currently being administered for ALL/NHL
 - Spain, UK, Austria, Germany, France, and Switzerland
- Yescarta approved and currently being administered for NHL
 - UK, Germany, France
 - 12 centres accredited (vs 68 in UUEE)

*Source: Novartis and Gilead; February 2019

NHSE ATMP/CAR-T interim specifications

October 2017

- Range from rather benign to very dangerous treatments with potentially fatal side-effects
- JACIE/FACT accreditation both as a collection and a clinical centre or a clear service level agreement between providers within a network
- Significant run-rate of allogeneic transplants/ year and clinical experience of delivering ATMPs
- The ability to participate in long term follow-up safety registries and a written agreement to submit data
- ICU and dialysis availability on site with clear pathways in place for the management of complications of treatments:
 - Providers of services for adult patients must have a co-located Intensive Care Unit (ICU) with 24/7 cover and sufficient capacity.
 - Providers of services for paediatric patients must have a co-located Paediatric Intensive Care Unit (PICU) 24/7 cover and sufficient capacity.
- Multi-disciplinary team working of haematology, transplant and intensive care staff with clear agreements regarding appropriate selection of patients and management of complications.
- Neurological, renal and hepatology expertise, with service level agreements in place if these services are not co-located.
- Haematological expertise (to manage licensed indication, leukapheresis, lymphodepletion, safety issues: e.g. CRS, TLS, GVHD etc.) or other relevant clinical expertise if for non-haematological indications
- Experience in leukapheresis procedures or service level agreement with another provider as part of a network
- A facility (e.g. pharmacy/cell therapy laboratory) with temperature monitored system and experience in sending/receiving/storage of advanced therapy medicinal products (ATMPs) in liquid nitrogen.

INNOVATE UK ATMP CENTRES



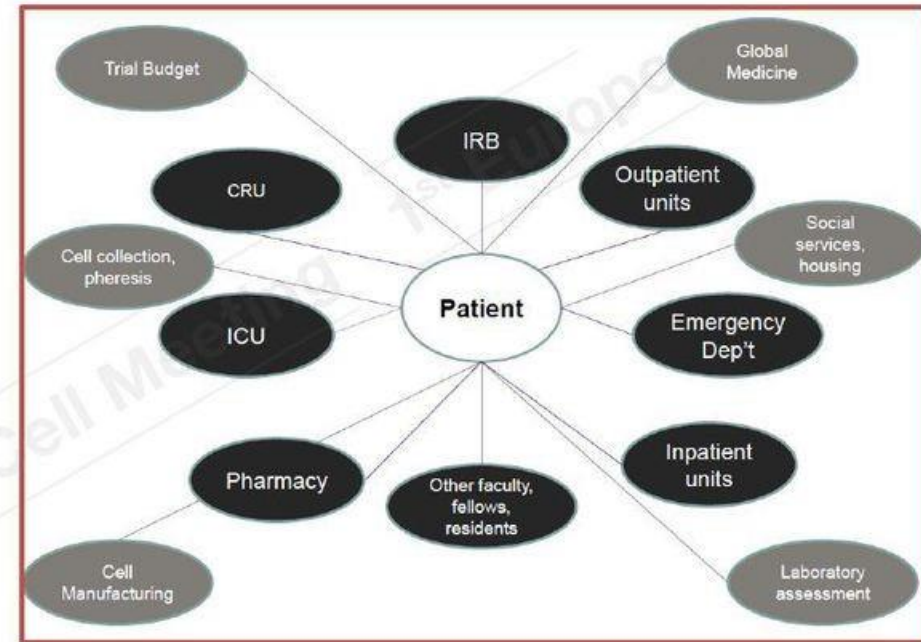
Glasgow, Edinburgh
Newcastle

Manchester
Leeds

Birmingham
Cardiff, Nottingham

The King's CAR-T cell therapy team

- PI for trial/program (contactable 24/7)
- Co-investigators -trained
- Transplant physician – JACIE accredited allograft program
- Attending ward team on dedicated ward - trained
- Pharmacy/Stem Cell lab/Quality management
- ICU link Consultants
- Neurologist/Neurosurgeon
- Cardiology/Renal input
- CAR-T CNS/Research nurse and data co-ordinator
- Psychologist + Psychiatrist



W O R K S H O P

CAR-T in operation

Challenges and Perspectives

Quadro scientifico – regolatorio delle CAR-T (2)

Odoardo M. Olimpieri

Settore Innovazione e strategia del Farmaco

AIFA

Roma, 24 gennaio 2019

24/01/2019 10:08

Strategie terapeutiche ad elevato contenuto tecnologico che comprendono:

- Terapia genica
- Terapia con cellule somatiche
- Ingegneria tissutale

Regolamento n. **1394/2007 CE**

Strategia terapeutica basata **sull'espressione di determinati geni** al fine di ottenere un determinato **effetto terapeutico, profilattico o diagnostico**.

Le terapie geniche sono basate **sull'introduzione di geni "ricombinanti" all'interno dell'organismo**, la cui espressione permette di sostituire/potenziare un gene difettoso, o di cambiare alcune caratteristiche delle cellule in cui sono espressi.

Un **gene ricombinante** è una sequenza di DNA creata in laboratorio unendo **porzioni di DNA di diversa origine**.

CAT Classification Recommendation for CARTs:

Gene therapy Medicinal Product (17/07/2015)



Gli **ATMP** sono considerati *medicinali*
- Directive **2001/83/EC**
- Regulation **(EC)N.726/2004**

Non possono essere *immessi sul mercato** in assenza di una **Marketing Authorisation**

- Eccezioni:
 - Trial clinici
 - Hospital exemption
 - Uso compassionevole, name-patient sale

* Secondo l'interpretazione del ECJ l'uso in ambiente ospedaliero configura un'immissione sul mercato

Specifiche Regolatorie degli ATMP - EMA

- Procedura di **Marketing Authorisation Centralizzata**
Mandatory Scope: Annex 1a Regulation (EC)N.726/2004 Gene Therapy Medicinal Products
- Comitato multidisciplinare per le Terapie Avanzate (**CAT**)
- Requisiti tecnici (Quality, NC, Clinica) adattati alle **specifiche caratteristiche** di queste terapie
(*Risk-Adapted Approach*)

24/01/2019 10:15

Indicazione Kymriah® (CTL019 - *tisagenlecleucel*)

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.**

- Pazienti **adulti** con **linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)** in **recidiva o refrattario** dopo **due o più linee di terapia sistemica.**

24/01/2019 10:17

Indicazione Yescarta®

(KTE-C19 - *axicabtagene ciloleucel*)

Yescarta è indicato per il trattamento di:

- pazienti **adulti** con **linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) refrattario o recidivante** e **linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL)**, dopo **due o più linee di terapia sistemica**.

24/01/2019 10:19

QUALI STRUMENTI PER GESTIRE QUESTE INCERTEZZE? (1)

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (RMP):

-Selezione dei Centri per la Somministrazione dei CARTs

il Titolare dell'AIC deve garantire:

*-che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano YESCARTA/KYMRIAH siano specificatamente **selezionati in base al programma concordato di controllo e distribuzione.***

*-presso i siti, prima del trattamento dei pazienti, **l'accesso immediato** per ogni paziente a **4 dosi di tocilizumab** come medicinale per la gestione della CRS.*

- Programma educativo

*- Prima del lancio di KYMRIAH/YESCARTA, il **titolare dell'AIC deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educazionali con l'Autorità Nazionale Competente.***

24/01/2019 10:21

QUALI STRUMENTI PER GESTIRE QUESTE INCERTEZZE? (2)

Programma educativo per l'operatore sanitario

- *facilitare l'identificazione, la gestione e il monitoraggio della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche*
- *facilitare la fornitura di tutte le informazioni rilevanti ai pazienti*
- *assicurare che le reazioni avverse siano segnalate in modo adeguato e appropriato*
- *assicurare che siano fornite dettagliate istruzioni sulla procedura di scongelamento*
- *assicurarsi che, prima di trattare un paziente, siano disponibili presso il sito 4 dosi di tocilizumab per ogni paziente*

24/01/2019 10:23

W O R K S H O P

CAR-T in operation

Challenges and Perspectives

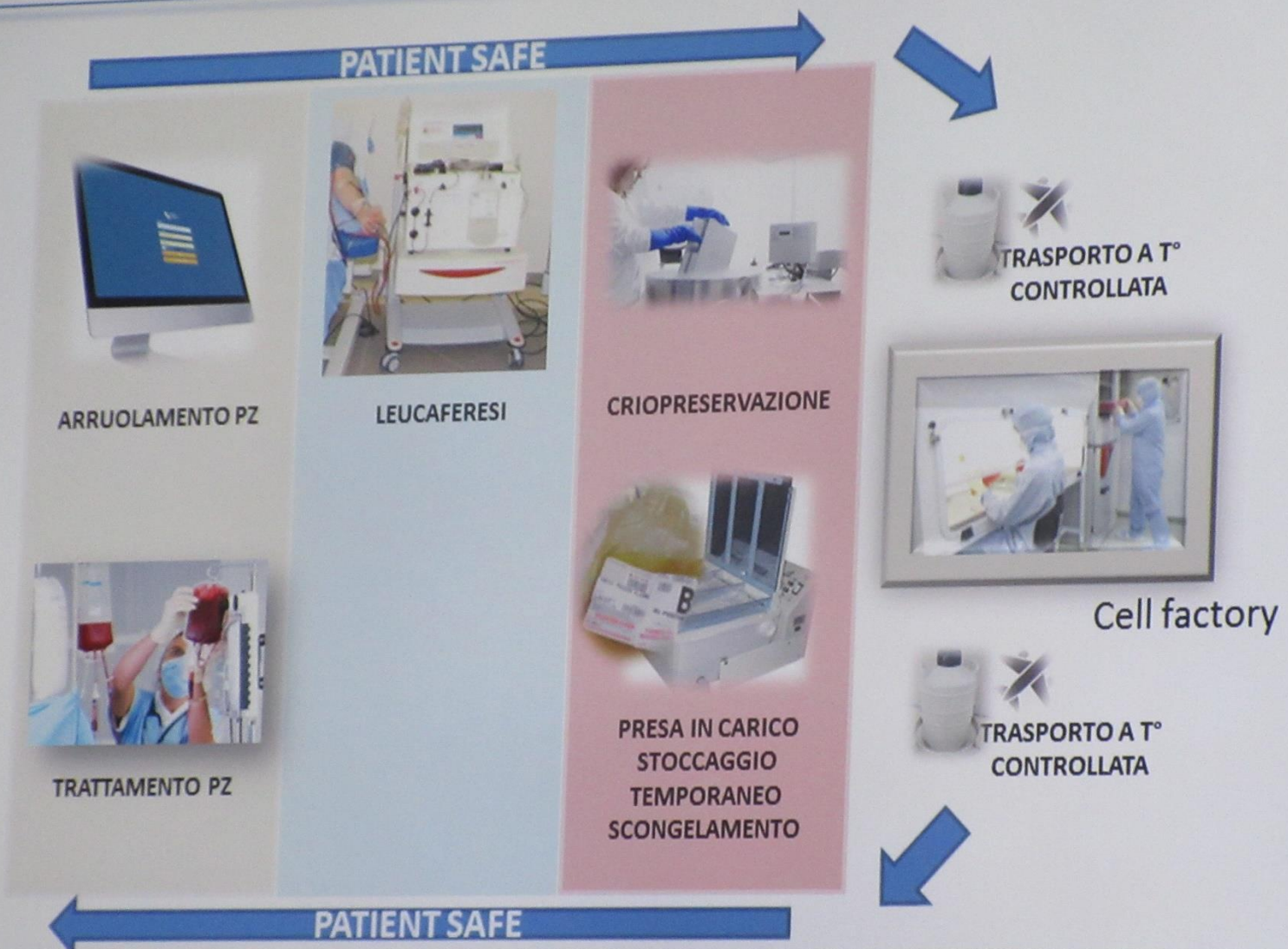
Caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori

Alessandro Nanni Costa

(Centro Nazionale Trapianti)

Roma, 24 gennaio 2019

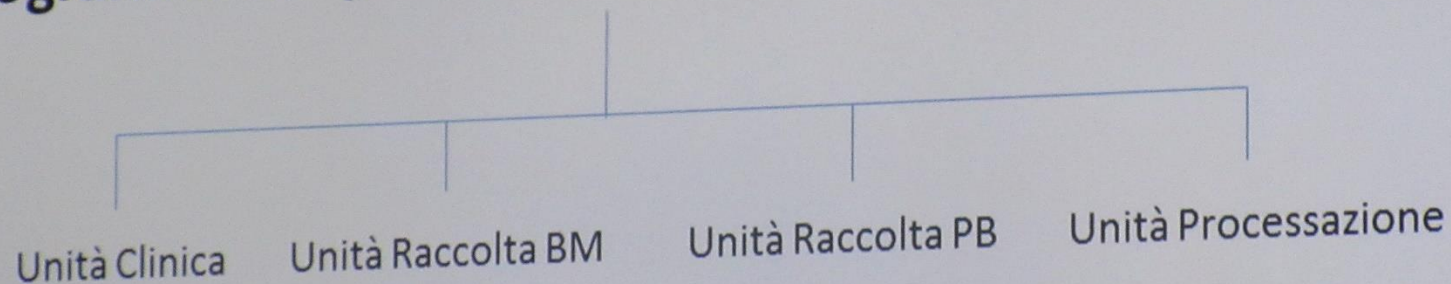
24/01/2019 10:29



Deve essere garantita:

- la complessità organizzativa richiesta;
- background culturale su trapianto e terapia cellulare;
- esperienza nella gestione di complicanze legate all'infusione di prodotti biologici.

Programma Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche



Percorso per l'accREDITAMENTO di un centro all'uso delle CART

1. caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori;
2. identificazione/autorizzazione da parte dell'autorità competente regionale;
3. qualificazione della struttura da parte del produttore.

24/01/2019 10:35

Percorso per l'accreditamento di un centro all'uso delle CART

1. Caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori

- a) normativi;
- b) qualitativi.

a) normativi

- ✓ Centro di prelievo dei linfociti: UNITÀ RACCOLTA
- ✓ Laboratorio di manipolazione cellulare: UNITÀ PROCESSAZIONE
- ✓ Reparto di degenza: UNITÀ CLINICA

1. Caratteristiche e requisiti dei centri prescritti

- ✓ Centro di prelievo dei linfociti: UNITÀ RACCOLTA
- ✓ Laboratorio di manipolazione cellulare: UNITÀ PROCESSAZIONE

a) normativi

- autorizzazione regionale di carattere generale per le attività sanitarie;
- certificazione ai sensi del DLgs n. 191/2007 e n. 16/2010 (DLgs 256/2016) da parte di CNT/CNS come istituto dei tessuti per lavorazione di prodotti allogenici.

1. Caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori

✓ Reparto di degenza: UNITÀ CLINICA

a) normativi

- autorizzazione regionale di carattere generale per le attività sanitarie.
- In corso approvazione requisiti minimi per le unità cliniche.

24/01/2019 10:37

1. Caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori

b) qualitativi

- **accreditamento Jacie** per trapianto allogenico di tutte le strutture coinvolte nel processo (Unità Clinica, Unità di Raccolta di cellule staminali emopoietiche e linfociti da donatore allogenico, Unità di Processazione). (In UK è raccomandato un accreditamento Jacie almeno con l'edizione 6.1, comprensivo dell'accreditamento alla somministrazione di Immune Effector Cells (IEC);
- definizione di **specifiche procedure** per la gestione del paziente sottoposto a trattamento con CART e disponibilità di **un'unità di Terapia Intensiva e rianimazione**; presenza di un **team multidisciplinare adeguatamente formato** alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

2. identificazione/autorizzazione da parte dell'autorità competente regionale all'attività CART

Le Regioni e Province Autonome, a seguito della verifica dei requisiti sopra riportati, identificano/autorizzano le strutture che in ambito regionale potranno erogare tale trattamento, nell'ottica della razionalizzazione dell'impiego delle risorse del SSN e del soddisfacimento dei fabbisogni assistenziali dell'utenza.

24/01/2019 10:41

3. qualificazione della struttura da parte del produttore

Il produttore provvede alla **qualificazione specifica** delle strutture autorizzate dalla autorità competente regionale, qualificazione che prevede **ulteriore verifica delle caratteristiche infrastrutturali /logistico organizzative delle strutture.**

24/01/2019 10:42

Conclusioni

- Tutti Programmi trapianti che effettuano trapianti allogenici sono stati verificati ai sensi del DLgs 191/2007 e n. 16/2010 (Unità di raccolta e processazione);
- I 42 Programmi trapianti accreditati Jacie per trapianto allogenico potrebbero rispondere alle caratteristiche e requisiti definiti;
- I programmi Trapianto con requisiti previsti dalle norme e in possesso dell'accREDITamento Jacie sono distribuiti su tutto il territorio nazionale;
- Questa distribuzione dovrebbe garantire un equo accesso alla terapia su tutto il territorio.

Caratteristiche dei centri per accreditamento alla somministrazione CAR-T

SCOPI

- Garantire l'accesso a tutti i pazienti con indicazione a terapie mediche avanzate (ATMP)
- Stabilire la migliore pratica, sotto il profilo della sicurezza ed efficacia, nella somministrazione di ATMP
- Stabilire la più efficace e sicura modalità di processo, dalla aferesi, manifattura del prodotto, spedizione e somministrazione
- Stabilire procedure sicure di tracciabilità, registrazione dei dati, monitoraggio durante follow-up post-infusivo
- Creare linee-guida standardizzate per la selezione dei pazienti, gestione degli eventi avversi, controllo risposta, terapie per le ricadute