Iter registrativo

Kymriah

Designato farmaco orfano

per B-cell ALL: 29 aprile 2014 e per DLBCL: 14 ottobre 2016.

Parere positivo di CHMP: 28 giugno 2018

Autorizzazione europea alla commercializzazione: 22/08/2018

Determina AIFA di rimborsabilità: 7 agosto 2019

Yeskarta

Designato farmaco orfano

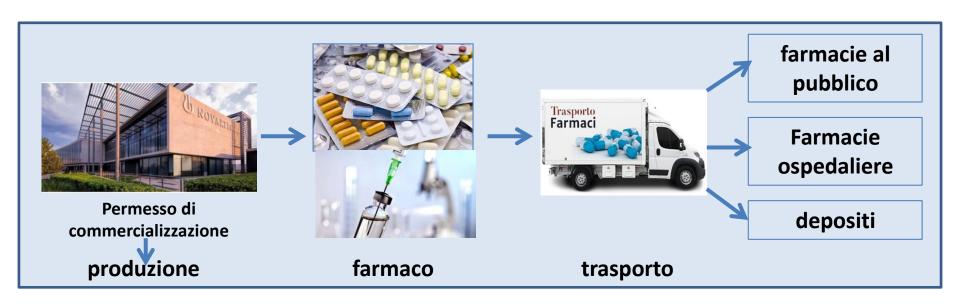
per DLBCL: 16 Decembre 2014 e per PMBCL: 9 Ottobre 2015.

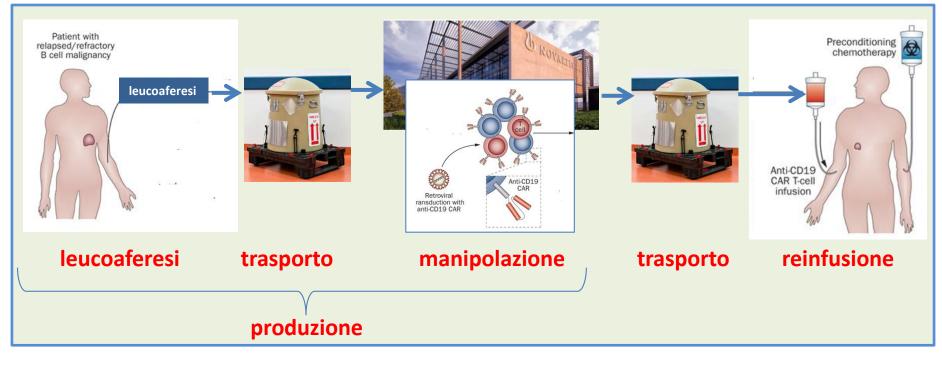
Parere positivo di CHMP: 28 giugno 2019

Autorizzazione europea alla commercializzazione: 23/08/2018

Determina AIFA di rimborsabilità: 11 nov 2019

Il concetto di farmaco è fortemente cambiato





L'autorizzazione alla commercializzazione da parte di EMA



Administrative information

Name of the medicinal product:	Kymriah
Applicant:	Novartis Europharm Limited

DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 31 marzo 2004

ends with the cryopreservation of cells are enriched and are then tr eventually expanded in a bioreac cryopreserved. The microbial con

Leukapheresis material

The collection and initial processi disease testing of the donor will I according to Annex IV of Directiv

The manufacture of CTL019 start sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani

> **ISBT-128** provide standards and guidance for the coding and labeling of medical products of human origin (MPHO): blood, cellular therapy products, tissues, milk, and organs, as well as those plasma derivatives for which ABO is relevant.

tissues and cell donors. The processing or cens for further manufacturing is performed in line with Directive 2004/23/EC.

A full list of apheresis sites used during clinical development in both the pALL and the DLBCL study has been provided. The process for selection approval and implementation as well as oversight of new apheresis sites has been described. Sites are required to be licensed under 2004/23/EC as well as having JACIE accreditation and implemented ISBT-128 labelling standards. Implementation of a new apheresis site requires an assessment by the Applicant.



22 June 2018 EMA/481168/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Manufacture, process controls and characterisation (axicabtagene ciloleucel)

Description of the manufacturing process and process controls (axicabtagene ciloleucel)

The manufacturing process of axicabtagene ciloleucel starts with apheresis collection from a patient. The applicant confirmed that apheresis for procurement of the cell starting material is performed in centres which have been authorised or licensed by the competent authorities and qualified by the applicant (Directive 2004/23/EC). A statement is included in the SmPC for healthcare professionals handling Yescarta to take appropriate precautions to avoid potential transmission of infectious diseases. It is further stated that throughout the manufacturing process, universal precautions are taken to avoid potential transmission of infectious diseases for all patients.

QUINDI....

Legalmente è un farmaco a tutti gli effetti; (può essere definito una terapia cellulare/genica)

EMA però si preoccupa di definire esattamente le condizioni di utilizzo e fa riferimento a regole in uso per i trapianti.

Misure di minimizzazione del rischio previste da EMA (Annex II EC Decision) (2/2) EU Safety Risk Management Plan version 1.3

Qualifica del sito designato dalla singola regione: step richiesti

- Completamento del programma educazionale da parte degli operatori sanitari
- Completamento del questionario tecnico relativo al centro di aferesi e criopreservazione
- Valutazione di qualità del centro di aferesi e criopreservazione (i.e. possesso certificazioni,
 CNT e JACIE per Italia) con audit, se ritenuto necessario
- Conferma del completamento del training relativo al manuale di leucaferesi da parte della persona responsabile e del personale coinvolto nelle attività di raccolta, processazione, crioconservazione e invio del materiale
- Ricezione delle istruzioni sulla ricezione, lo stoccaggio, la manipolazione, lo scongelamento
 e la preparazione per l'infusione del farmaco
- Completamento del training sul processo di gestione degli ordini, compresa la chiusura della «catena di identità» e l'etichettatura del prodotto finale

Check list per un centro idoneo all'erogazione di Kymriah Certificazioni e facilities

- ✓ Certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive EU
- ✓ Accreditamento JACIE
- ✓ Esperienza di Trapianto Eterologo
- ✓ Compliance con D.L. 206/2001:
 - Notifica Impianto destinato ad impieghi di Microrganismi Geneticamente Modificati in ambiente confinato
 - Notifica Impiego (solo per gli studi clinici)
- ✓ Facilities del centro:
 - Centro di Aferesi (cooperazione con i centri trasfusionali)
 - Laboratorio di Criopreservazione
 - Dipartimenti di Terapia Intensiva
- ✓ farmacia ospedaliera in grado di rifornire i farmaci per la gestione della CRS (disponibilità nel centro di almeno 4 dosi di tocilizumab)
- ✓ Processo interno approvato per la gestione del paziente e del trattamento

Percorso "amministrativo" per la somministrazione

Alla commercializzazione del farmaco

Designazione da parte delle Regioni dei centri autorizzati alla prescrizione

Criteri AIFA

- Certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive EU;
- Accreditamento 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.

Condivisione con l'Azienda farmaceutica di:

- un accordo tecnico in materia di aferesi
 - un accordo quadro di fornitura
- un accordo quadro di fornitura per i pazienti che accedono a centri presso strutture private convenzionate

Manca la definizione di un DRG specifico!

somministrazione

Percorso "clinico" per la somministrazione

Alla commercializzazione del farmaco

Designazione da parte delle regioni dei centri autorizzati alla somministrazione

Condivisione con i centri di ematologia:

- dei criteri clinici per individuare i candidati al trattamento
 - della modalità per proporre al/ai Centro/i autorizzato/i i pazienti

Definizione delle modalità di gestione della lista di attesa



La gestione della mobilità in assenza di un coordinamento nazionale!

somministrazione

Liste d'attesa locali (per un farmaco!!) possibili criteri e criticità

Criteri di ingresso nella lista (definiti a priori e trasparenti)

- eleggibilità (criteri clinici)
- data di accettazione nella lista
- * "Residenza" (?)

il comportamento rispetto a questo punto rischia di essere molto diverso e creare disparità di comportamenti fra i centri, in particolare fra le regioni:

- con molti centri ,
- con pochi o un solo centro
- senza centri
- Condizioni cliniche

Come gestire l'overbooking?

Esistono pazienti.....

Questa dovrebbe essere l'unica affermazione!!!

- che accedono al centro della loro regione
- che pur provenendo da un'altra regione sono seguiti dall'inizio della loro malattia presso uno specifico centro
- provenienti da altre regioni, in progressione, e "alla ricerca di un centro" che gli somministri il CAR-T
- stranieri senza cittadinanza
 - (STP: Straniero Temporaneamente Presente)