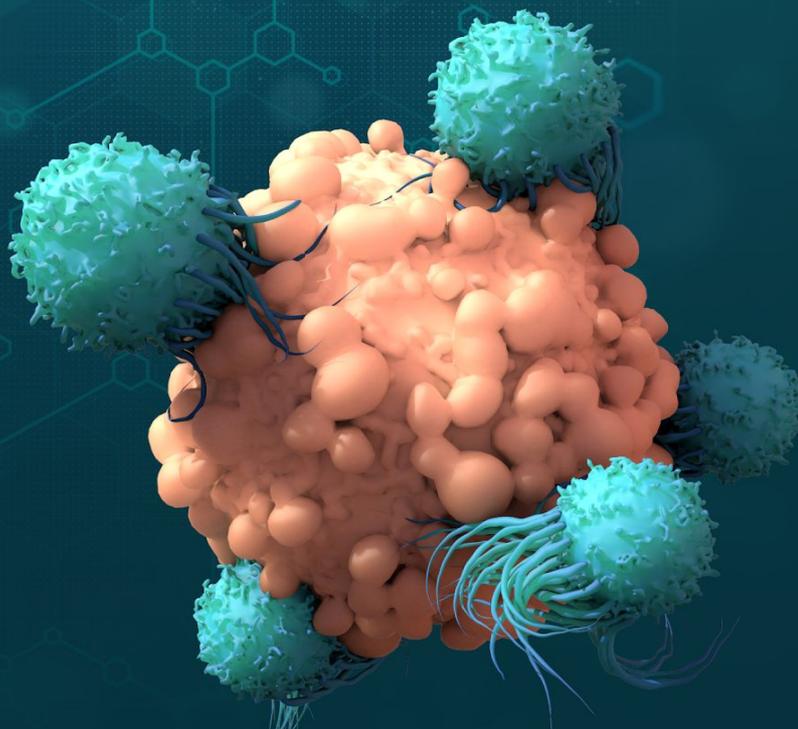


CAR-T

QUALI NUOVE COMPETENZE
PER IL FARMACISTA OSPEDALIERO?





21 Luglio 2022
dalle 08.30 alle 14.30

PADOVA
Aula Magna - Palazzina Dei Servizi
Azienda Ospedale - Università Padova
Via Giustiniani, 2

Con il patrocinio di



REGIONE DEL VENETO



1222-2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



RAZIONALE SCIENTIFICO

La figura professionale del farmacista ospedaliero, sta attraversando un cambiamento radicale che richiede, oltre a quelle scientifiche già acquisite durante il percorso di studi e di specializzazione, nuove competenze tecniche a 360° gradi.

La spinta a questo forte cambiamento professionale arriva da un'innovazione che porta il sistema di cure a traguardi impensabili, fino a qualche anno fa.

Non si tratta più di avere solo forti competenze su gestione e approvvigionamento di materiali e servizi, di pianificazione e gestione delle scorte, di farmacovigilanza. Servono elementi di economia sanitaria, HTA, competenze su strumenti Statistici, di data integrity ed informatici, competenze organizzative e di management nella cogestione ed interazione di team multidisciplinari/multiprofessionali.

L'esempio di CAR-T è davvero rappresentativo di questo nuovo scenario. L'innovazione portata da queste terapie, oltre ogni dubbio, rappresenta uno dei traguardi medici più importanti del nuovo secolo nella battaglia contro i tumori. Ai loro successi ed al loro sviluppo futuro sono stati dedicati centinaia di lavori. Ma tutti devono essere pronti.

All'interno dei cosiddetti CAR-T team la figura del farmacista è senz'altro una figura centrale che deve portare valore aggiunto non solo in termini amministrativi o di farmacovigilanza, ma anche in termini organizzativi, di raccolta dati, di ricerca, di appropriatezza degli interventi.

Motore sanità guardando allo sviluppo futuro diffuso di queste terapie, intende fare rete, condividendo buone pratiche e soluzioni già adottate durante le prime esperienze di impiego nei pochi attuali centri di riferimento.



SALUTI ISTITUZIONALI

Sono fondamentali i momenti di riflessione e studio nei quali la professione si interroga sul proprio futuro professionale. La prospettiva futura principale è quella del lavoro in Rete; riuscendo quindi a mettere a fattor comune conoscenze e strumenti.

Bisogna quindi superare la variabilità dei comportamenti all'interno del sistema sanitario, variabilità che non è una colpa ma il frutto di diversi contesti ed esperienze professionali; la variabilità di comportamento però conduce inevitabilmente a performance diverse.

Riuscire ad allineare le conoscenze e le esperienze è quindi fondamentale per rendere più omogenea l'offerta sanitaria sul territorio regionale.

OSSERVATORIO TERAPIE AVANZATE

Le terapie avanzate – tecnicamente chiamate ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) - sono terapie/farmaci o tecnologie innovative che si basano su geni. Cellule e tessuti.

I prodotti medicinali per le terapie avanzate sono classificati in 4 categorie principali:

- Terapia genica
- Terapia cellulare
- Ingegneria tessutale
- Terapie avanzate combinate con dispositivi medici

Le TA rappresentano una rivoluzione biomedica, frutto dei progressi fatti negli ultimi 50 anni nel campo delle biotecnologie, per patologie considerate ad oggi incurabili (malattie genetiche, patologie degenerative o croniche e tumori) e per gravi traumi (lesioni o ustioni).

Sono farmaci veri e propri, "one shot" che mirano alla base genetica o cellulare della patologia. Spesso sono terapie personalizzate.



Terapia Genica

Il concetto base di questa strategia terapeutica è di combattere una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche. Fornire all'organismo una copia corretta del gene difettoso, o un altro gene che possa compensare il suo malfunzionamento nelle cellule colpite dalla malattia. Il gene viene veicolato da un vettore, generalmente un virus.

In vivo: il "gene terapeutico" viene somministrato direttamente nell'organismo del paziente, per via locale (organo bersaglio) o per via sistemica (nella circolazione sanguigna).

Ex vivo: la correzione avviene all'esterno dell'organismo del paziente. Le cellule bersaglio vengono prelevate dal paziente, modificate geneticamente, e reintrodotte nel paziente stesso.

Editing del genoma

Si tratta di una tecnologia innovativa di manipolazione genetica che interviene in maniera precisa per trovare e correggere gli errori genetici all'interno del DNA. Un "correttore di bozze". È considerato la terapia genica del futuro, visto che permette di correggere un gene difettoso direttamente là dove si trova senza doverne fornire una copia sana dall'esterno. Modifica genetica precisa e definitiva.

Il sistema più noto è CRISPR le cui potenzialità sono state scoperte nel 2012. Come nel caso della terapia genica, anche le componenti del sistema di editing possono essere somministrate "in vivo" o "ex vivo".

Terapia cellulare e ingegneria tissutale

Nella medicina rigenerativa il concetto base è poter riparare organi e tessuti, danneggiati da traumi o a causa di malattie genetiche, partendo da cellule manipolate in laboratorio.

Questo tipo di terapia può prevedere l'uso di cellule staminali adulte ovvero le cellule presenti nel corpo che sono responsabili del mantenimento e rinnovamento di tutti i tessuti.

O impianti costituiti da cellule fatte proliferare su strutture realizzate in laboratorio con materiali biocompatibili e biorisorbibili.



Terapie a base di cellule CAR-T

Le terapie CAR-T rappresentano l'ultima frontiera nell'ambito dell'immunoterapia, che si basa sul concetto di potenziare il sistema immunitario per combattere i tumori.

Le CAR-T sono linfociti T modificati geneticamente per esprimere un Recettore Chimerico dell'Antigene (CAR), strumento che serve a riconoscere ed annientare le cellule tumorali.

Una combinazione di terapia genica e terapia cellulare: le cellule T vengono prelevate dal sangue del paziente, modificate geneticamente e re-infuse nel paziente stesso. Rappresentano la medicina personalizzata nel campo dei tumori.

EVIDENZE CLINICHE E PROSPETTIVE

Le cellule CAR-T ("Chimeric antigen receptor T cell") hanno portato ad un radicale miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da linfomi, con risultati a lungo termine che confermano un mantenimento della risposta a 5 anni di circa il 40%, in pazienti con sopravvivenza mediana di 6 mesi con le terapie precedentemente disponibili.

Dall'agosto 2019, quando ebbe in essere la prima approvazione in AIFA, si è sviluppata una progressiva ramificazione dei centri di trattamento (centri Hub).

La cronistoria dei farmaci CAR-T

La tecnologia CAR-T, altamente innovativa è stata inizialmente sviluppata dall'Università della Pennsylvania. Il primo trattamento è stato somministrato nell'aprile del 2012 negli Stati Uniti a una bambina di 7 anni che non rispondeva alle terapie classiche (diagnosi di LLA).

2017: FDA approva Tisa-Cel (30 agosto) e dopo pochi mesi Axi-Cel (ottobre 2017)

2018: Approvazione Ema

2019: Prima Approvazione AIFA (7 agosto)

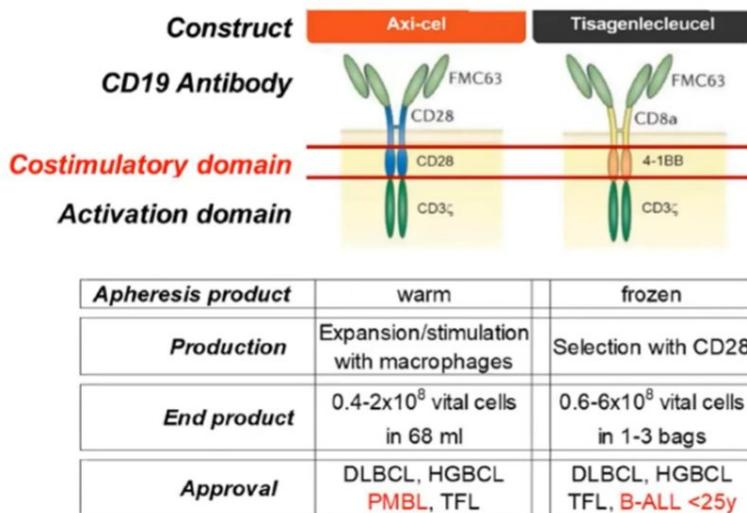


Da allora progressiva ramificazione dei centri italiani che hanno ottenuto la certificazione/accreditamento per l'utilizzo delle CAR-T.

Solo centro che rispondono ai quattro criteri stabiliti da AIFA:

1. Centro trapianti certificato secondo le direttive europee;
2. Accredimento Jacie 7.9 per il trapianto allogenico;
3. La disponibilità di un'Unità di terapia intensiva e rianimazione;
4. La disponibilità di un team multidisciplinare qualificato per la gestione clinica del paziente e delle sue complicanze.

Farmaci con cellule CAR-T registrati da FDA, EMA e AIFA



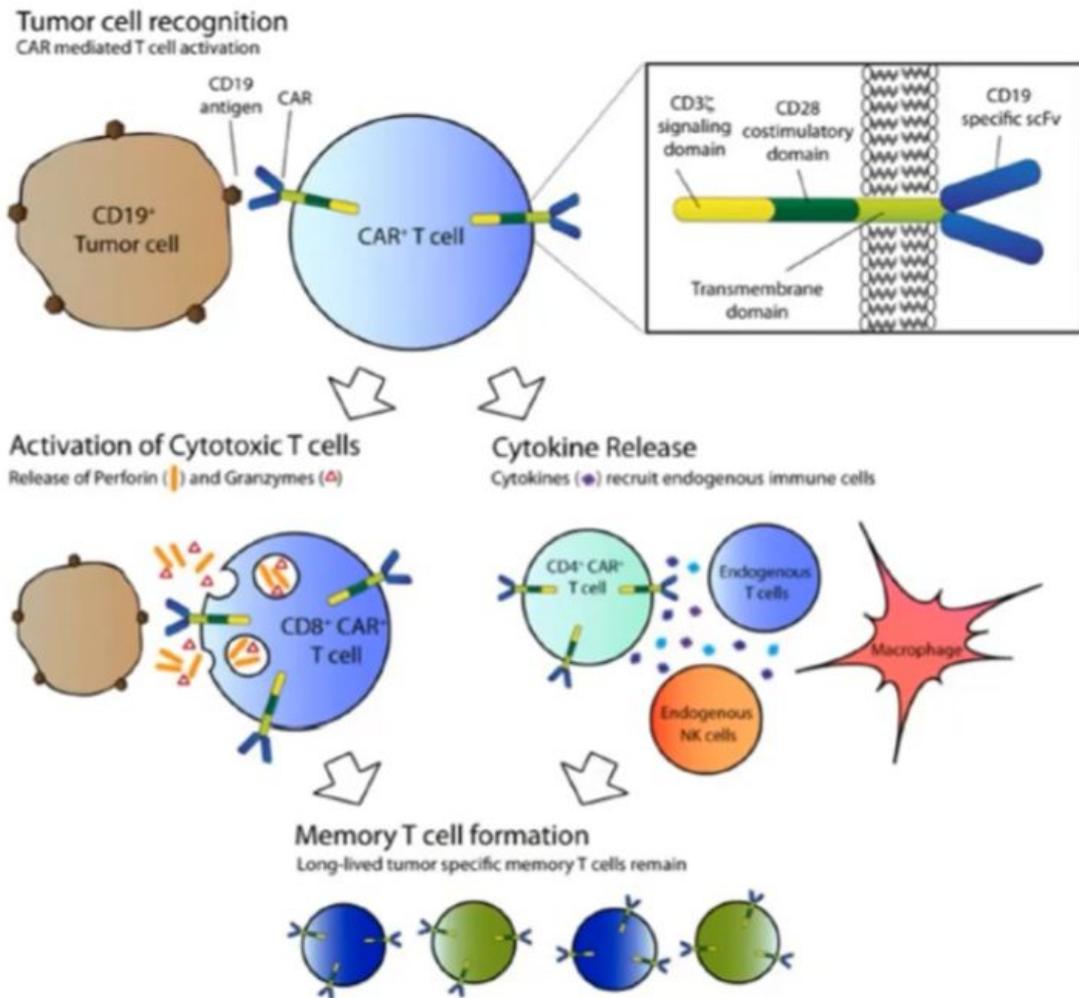
Brexu-Cel
con indicazione
per il Linfoma
mantellare

I farmaci CAR-T oggi in commercio sono 3, axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel e brexucabtagene autoleucel, con indicazione nel linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino (Axi-Cel), DLBCL e leucemia linfoblastica acuta del bambino e giovane adulto (Tisa-Cel) e linfoma mantellare (Brexu-Cel).

Nel corso del tempo le indicazioni AIFA sono state ampliate, per cui oggi possono accedere a questi farmaci pazienti fino a 75 anni di età.



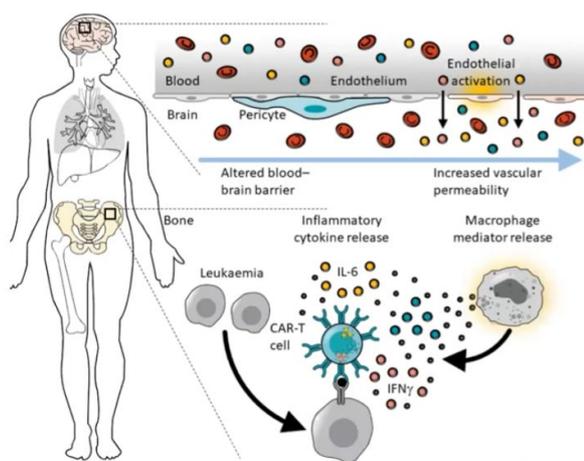
Il funzionamento delle CAR-T





Le CAR-T agiscono inducendo una risposta immunitaria contro il tumore nell'organismo. Quindi le cellule T reingegnerizzate agiscono sulle cellule tumorali con gli stessi meccanismi che spingono gli anticorpi a difendere l'organismo da una infezione.

A questo fenomeno si associano effetti collaterali specifici, che implicano la gestione del paziente da parte di un team multidisciplinare esperto, che comprenda anche neurologo e rianimatore.



Cytokine release syndrome

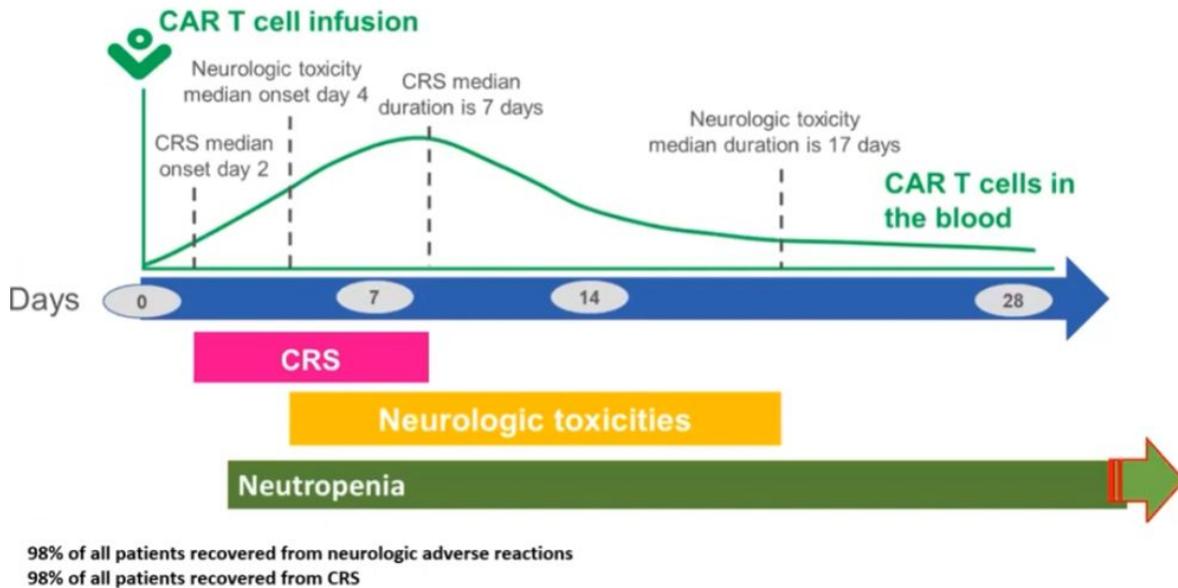
- Fever, hypotension, hypoxia
- Capillary leak syndrome
- Arrhythmia
- Coagulopathy
- HLH / MAS

Neurological events

- Headache, confusion
- Tremors
- Aphasia
- Paresis
- Seizures
- Cerebral edema



Timing delle tossicità



Per una corretta valutazione dello stato di salute di tossicità è necessario ricoverare il paziente al seguito dell'infusione del farmaco. Il ricovero deve avvenire in un reparto di semi-intensiva.

Per quali patologie è indicata la terapia CAR-T

Prodotto	Indicazioni approvate	
	Patologie	età
TISA-CEL	<ul style="list-style-type: none"> linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)* in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. 	pazienti adulti (età ≥ 18 anni e ≤ 70 anni)
	<ul style="list-style-type: none"> leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto** o in seconda o ulteriore recidiva 	pazienti pediatrici ed adulti fino ai 25 anni di età compiuti (il farmaco non è stato testato in bambini di età inferiore ai 3 anni)
AXI-CEL	<ul style="list-style-type: none"> linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)*** linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL), refrattario o recidivato dopo due o più linee di terapia sistemica. 	pazienti adulti (età ≥ 18 anni e ≤ 70 anni)

**LLA sono esclusi i pazienti post ALLO, se entro i 4 mesi

Tisa-Cel Sono esclusi:

- Linfoma a cellule B ricco in istiociti/cellule T
- Linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule B (leg type)
- Linfoma a grandi cellule B del mediastino
- Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV +
- Linfoma aggressivo evoluto da CLL (Richter)
- Linfoma di Burkitt

Tisa-Cel e Axi-Cel sono esclusi

- Linfoma primitivo SNC
- Sindrome di Richter

EVOLUTI da altre istologie ?

Dati per DLBCL evoluto di Linfoma Follicolare
Query ad AIFA per altre istologie

HIGH GRADE includibili

Negli ultimi mesi però il range di età è passato da 18-70 a 18-75 anni.

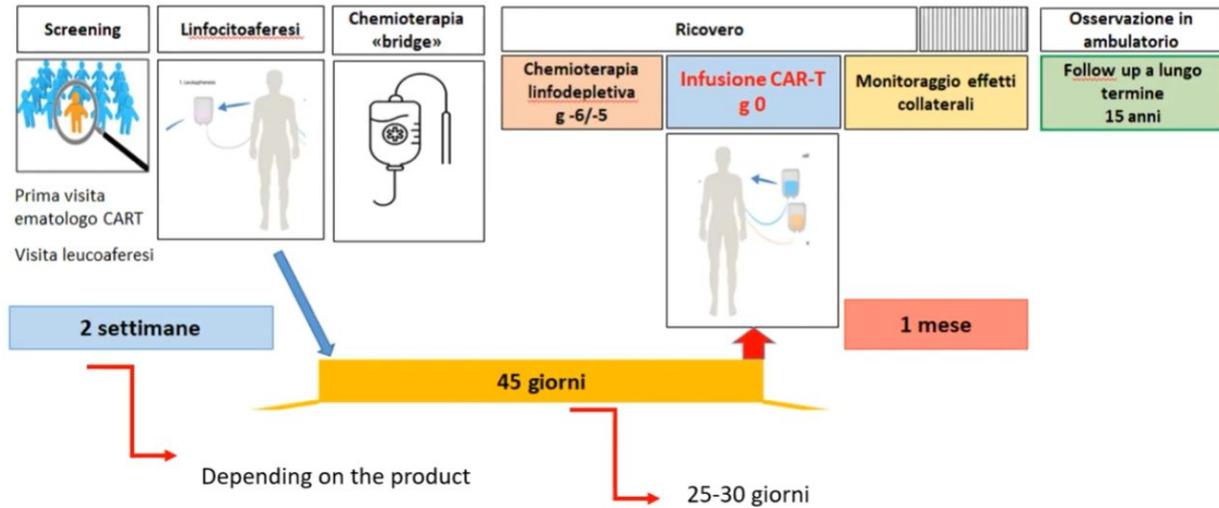


Rimborso AIFA: Il paziente ha controindicazioni per le CAR-T?

1. Linfoma recidivato/refrattario: se malattia in PR e candidabile ad ASCT va ad ASCT
2. ECOG: 0-1
3. Aspettativa di vita \geq 12 settimane
4. Paziente candidabile ad ASCT; Precedente ALLO-SCT
5. Precedente terapia anti CD19 (allora bisogna dimostrare espressione CD19 alla biopsia)
6. Infezione attiva HBV, HCV, HIV
7. Malattia SNC o altri disturbi neurologici autoimmuni/infiammatori (es. Guillain-Barré, SLA) o altre (epilessia, demenza, malattia cerebrovascolari)
- Mandatoria RMN encefalo con mdc
8. Storia di malattia autoimmune con danno d'organo
9. Adeguata funzionalità renale (clearance $>$ 60 ml/min)
10. Adeguata funzionalità epatica (AST e ALT $>$ 2.5 volte il limite, bilirubina $>$ 1.5 mg/dl, escluso Gilbert)
11. Adeguata funzionalità cardiaca (EF 50% o alterazioni significative ECG), storia di IMA, angioplastica, STENT nei precedenti 12 mesi – Mandatorio EcoCG
12. Adeguata funzionalità polmonare (sat O₂ in aa $>$ 92%)
13. Adeguata riserva midollare (N $>$ 1000/mm³, Hb $>$ 8g/dl, Plts $>$ 75000, L $>$ 300 (Kymriah) o $>$ 100 (Yescarta)
14. Storia di TVP negli ultimi 6 mesi



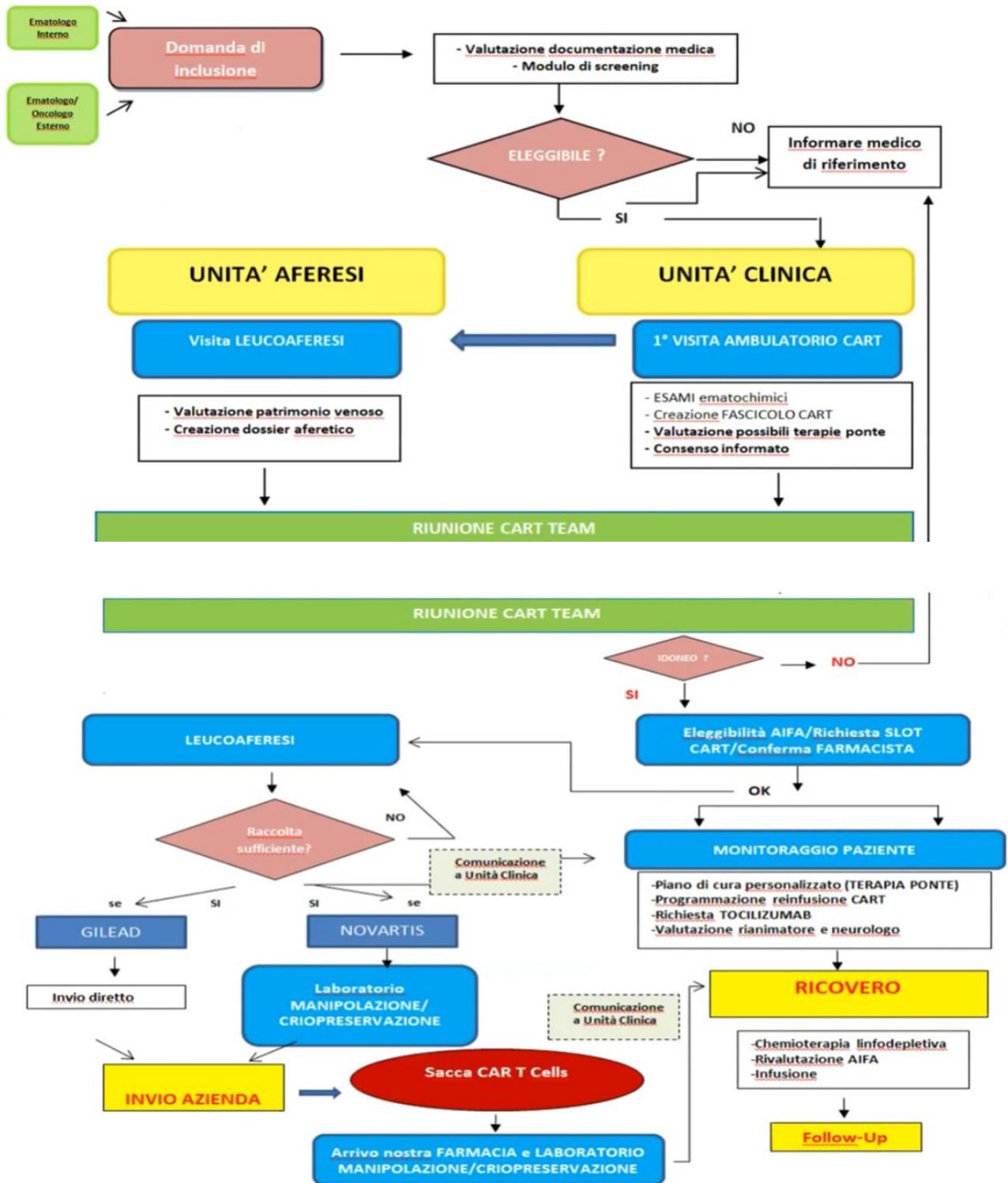
Il patient journey



Anche la fase organizzativa del processo, con il coinvolgimento di figure di settori diversi, dalla clinica al centro trasfusionale, al farmacista, oltre che l'azienda stessa che produce il farmaco, richiede un lavoro di team.

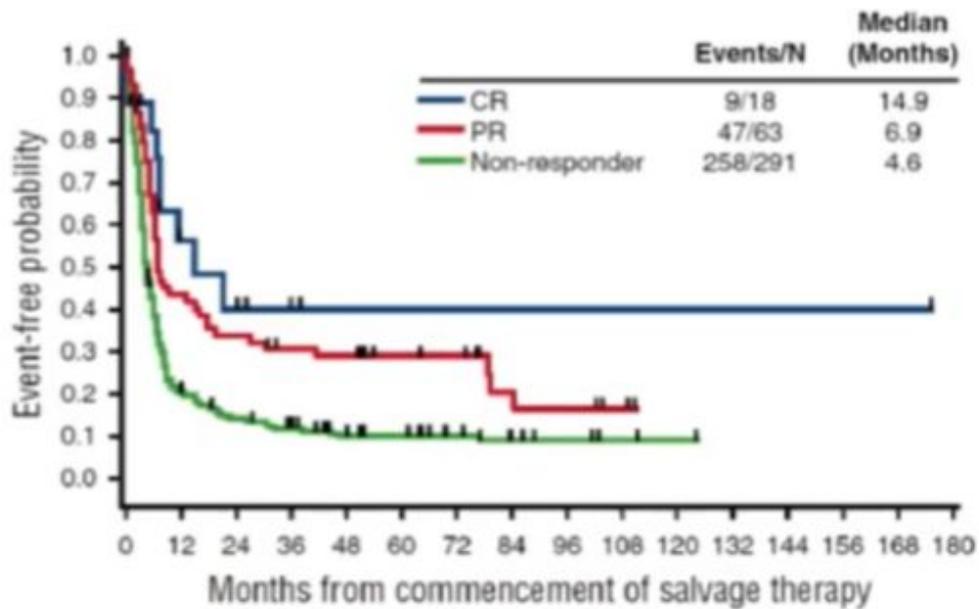
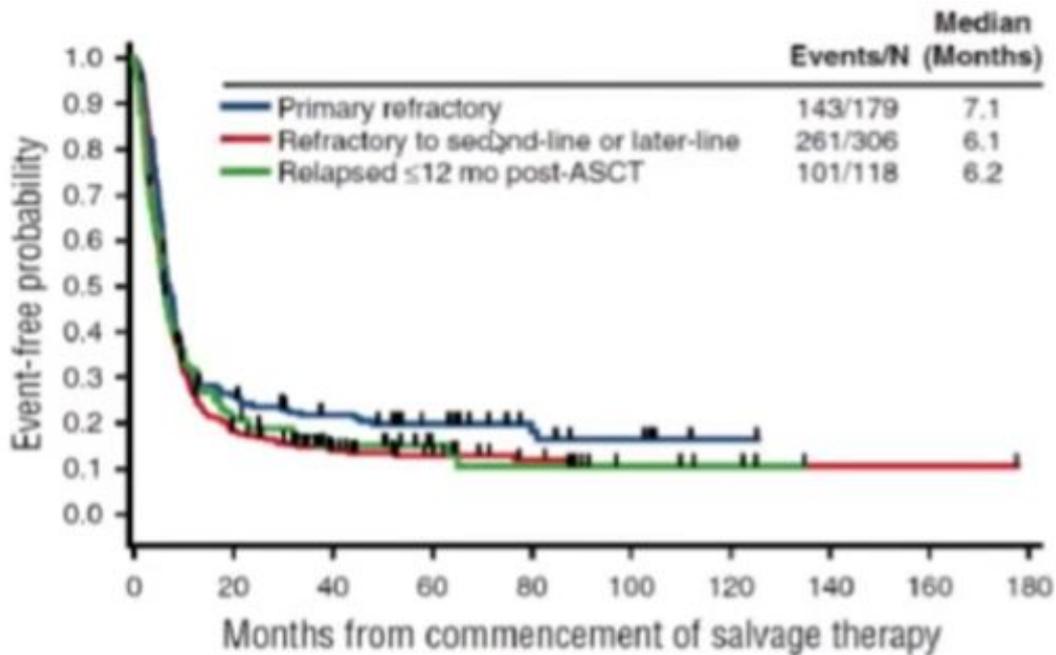


Il centro CAR-T di Vicenza ha creato uno specifico percorso per i pazienti





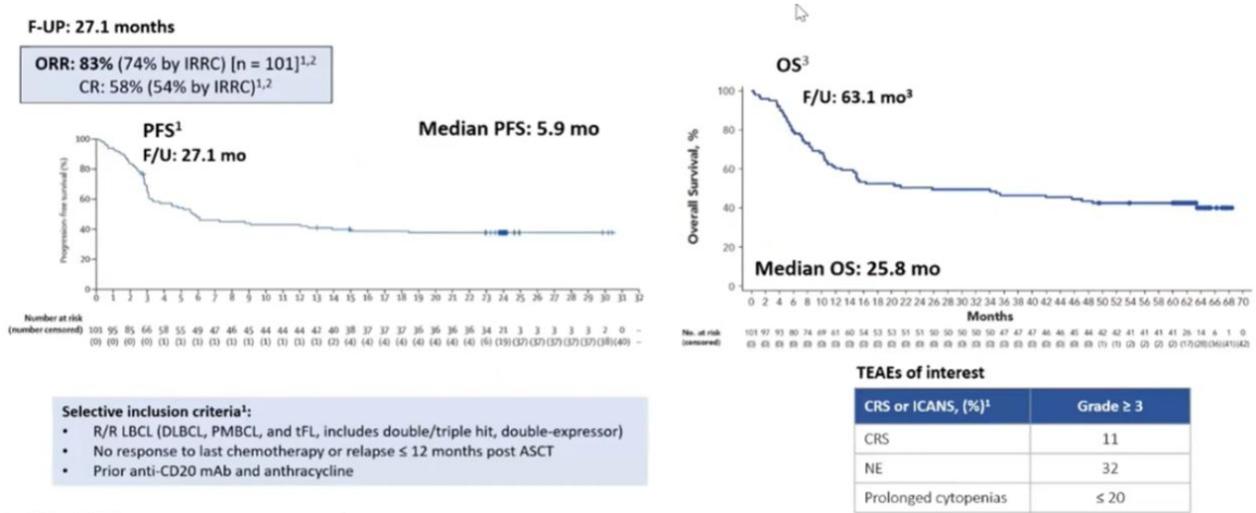
Real World Outcomes in RR DLBCL



I risultati nei pazienti con DLBCL refrattaria/recidivante precoce erano scarsi: i tassi di sopravvivenza a 1 anno e 2 anni erano rispettivamente del 28% e del 20%.

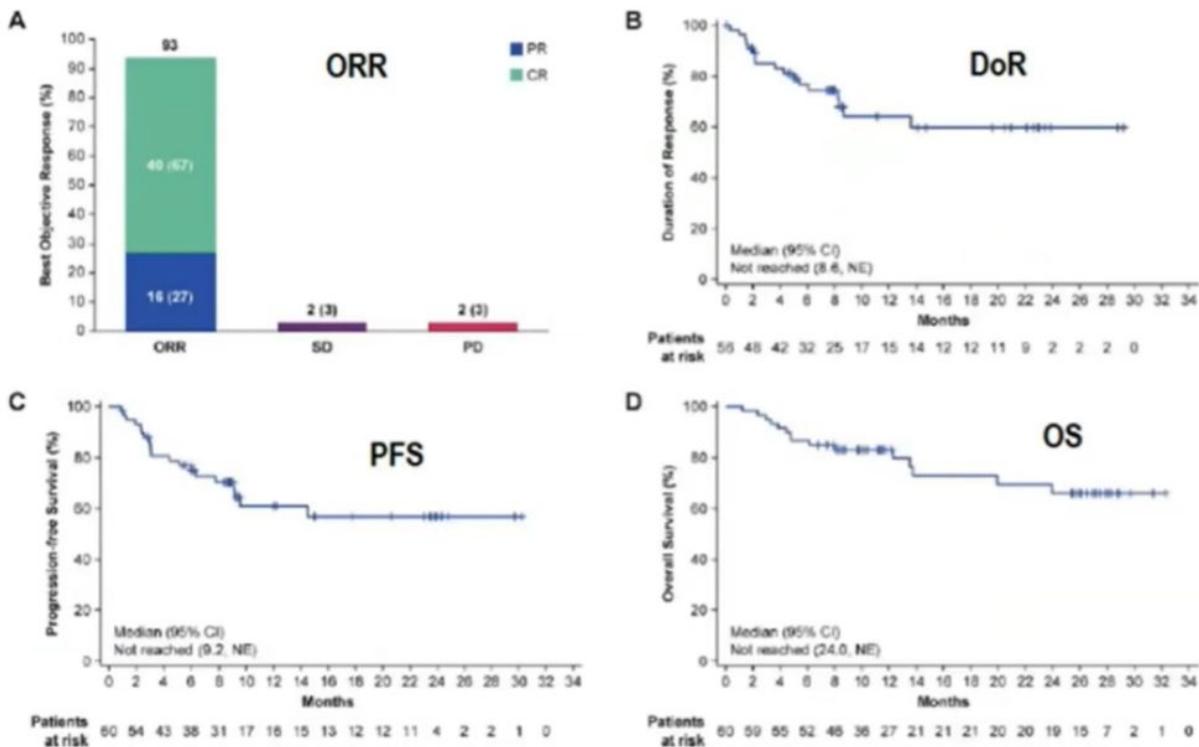


Axi-Cel for 3rd line DLBCL: ZUMA-1 5y follow-up



Con Axi-Cel si è passati ad un tasso di sopravvivenza a 5 anni di circa il 40% dei pazienti. Un incremento significativo.

ZUMA-2: Brexu-Cel in RR MCL





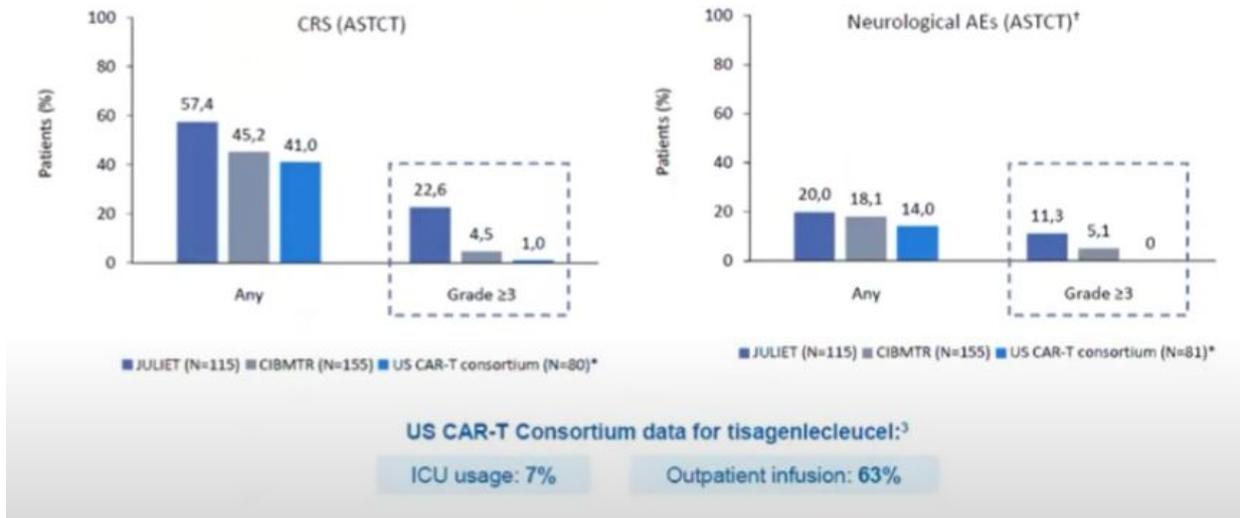
L'impatto del trattamento con CAR-T sui pazienti: Real World Data

EFFICACY OUTCOME

Endpoint, % (95% CI)	CIBMTR (N=152)	JULIET (N=115)
ORR (CR + PR)	61.8 (53.6–69.6)	52.2* (42.7–61.6)
BOR of CR	39.5 (31.6–47.7)	38.3* (29.4–47.8)
DOR at 6 months	55.3 (42.2–66.6)	66.6 (52.8–77.3)
PFS at 6 months	38.7 (30.5–46.9)	39.0 (29.7–48.2)
OS at 6 months	70.7 (62.2–77.6)	61.2 (51.6–69.5)



CIBMTR CT registry and US CART Consortium



I dati di real life, come raramente accade, hanno mostrato risultati migliori rispetto agli studi registrativi sia in termini di outcome sia per quanto riguarda le tossicità.



TERAPIE AVANZATE E CAR-T: ATTUALI STRUMENTI PER LA SOSTENIBILITÀ

Trattare un paziente con la terapia CAR-T richiede un modello organizzativo avanzato; questo implica una gestione dei costi che per alcuni aspetti trascende il budget della singola unità operativa coinvolgendo alte entità, che possono essere contenute all'interno della struttura ospedaliera stessa, ma anche rivolte al territorio così come al produttore di CAR-T.

Impatto organizzativo CAR-T:

- Risorse per monitoraggio evento avversi e follow-up
- Risorse per pianificazione e coordinamento
- Risorse per controllo qualità sicurezza

CAR-T si potrebbe equiparare a una procedura e quindi sarebbe preferibile una tariffa di rimborso che prenda in considerazione tutto il processo (comprensivo dell'impatto organizzativo dei Centri), andando a riconsiderare quindi le tariffe di rimborso che vengono oggi prese in considerazione.

Valorizzazione economica del processo

Process mapping and economic evaluation of CAR-T treatment	Mean [€]
Procedures and controls cryo-conservation	361.00 €
CAR-T therapy	232,772.55 €
PET (Positron Emission Tomography)	1,081.86 €
Lymphodepleting chemotherapy	650.58 €
Lymphocyte collection + CAR-T infusion + Observation in hospital	27,185.91 €
Neurotoxicity and cytokine release toxicity and Tocilizumab use	41,580.50 €
Total with CAR-T treatment	303,632.40 €
Total without CAR-T treatment costs	71,220.00 €
Process mapping and economic evaluation of BSC treatment	Mean [€]
PET (Positron Emission Tomography)	€ 1,081.86
Lymphodepleting chemotherapy	€ 1,971.26
Salvage chemotherapy	€ 17,500
Adverse events	€ 5,176.28
Hospitalization in hospice and home palliative care (on average 20 days)	€ 3,682.00
Total BSC treatment	€ 29,558.41

Analizzando i costi è possibile evidenziare come una percentuale del costo totale del trattamento si deve a procedure esterne all'infusione delle CAR-T.



Valorizzazione degli eventi avversi

Una parte di costo è da attribuire agli eventi avversi.

	Adverse event incidence rates	Reference	Economic Evaluation of the Adverse Events [€]
<i>Cytokine Release Syndrome</i>			
Pyrexia	86%	Locke et al., 2017	€ 232.97
Hypotension	71%	Locke et al., 2017	€ 963.00
Tachycardia	43%	Locke et al., 2017	€ 124.59
Acute kidney injury	29%	Locke et al., 2017	€ 5,167.40
Cardiac failure	14%	Locke et al., 2017	€ 4,700.00
Metabolic acidosis	14%	Locke et al., 2017	€ 774.97
Hyponatremia	14%	Locke et al., 2017	€ 774.97
Dyspnoea	21%	Locke et al., 2017	€ 1,484.00
Infection	14%	Locke et al., 2017	€ 447.97
<i>Neurotoxicity</i>			
Headache	14%	Locke et al., 2017	€ 20.07
Hypoxia	14%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Encephalopathy	37%	Locke et al., 2017	€ 2,077.00
Tremor	31%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Agitation	14%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Aphasia	14%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Delirium	14%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Dizziness	14%	Locke et al., 2017	€ 113.31
Hallucination	14%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Restlessness	14%	Locke et al., 2017	€ 709.38
Nausea	58%	Locke et al., 2017	€ 296.28
Vomiting	34%	Locke et al., 2017	€ 52.74
Constipation	30%	Locke et al., 2017	€ 153.96
Confused state	27%	Locke et al., 2017	€ 709.38
<i>Hematological events</i>			
Anaemia	68%	Neelapu et al, 2017	€ 23,625.51
Thrombocytopenia	35%	Neelapu et al, 2017	
Decreased neutrophil count	33%	Locke et al., 2017	
Decreased platelet count	30%	Locke et al., 2017	
Increased alanine aminotransferase	20%	Locke et al., 2017	
Decreased lymphocyte count	20%	Locke et al., 2017	
Leucopenia	19%	Locke et al., 2017	

Analisi di marginalità: DRG versus costi ospedalieri

A oggi il DRG utilizzato in assimilazione è quello esistente, ossia il n.481 (59.806 euro), che è coerente in termini di diagnosi principale, ma presenta alcune criticità in termini di capie

	Costi ospedalieri sostenuti
CAR-T	€ 303.632,40
CAR-T senza considerare costo trattamento CAR-T	€ 71.220,00
Trapianto allogenico	€ 62.770,63
Trapianto autologo	€ 52.409,48
Best Supportive Care	€ 29,558.41

È quindi necessario, per garantire la sostenibilità della cura, riuscire ad identificare una tariffazione che sia in grado di tenere presente tutti i costi.



Impatto organizzativo per la struttura

La struttura deve effettuare dei cambiamenti per poter garantire un corretto utilizzo delle terapie CAR-T. Questi cambiamenti si traducono in necessità di investimenti; investimenti che hanno una forte variabilità in base alla situazione di base della struttura.

Voce di costo	N. Unità Min	N. Unità Max	Tipologia	h min	h max	euro/h	euro/unità	Scenario min	Scenario max
Personale aggiuntivo	0	1	Infermieri				€ 39.398,40	€ -	€ 39.398,40
Formazione	20	25	Dirigenti medici	6	10	€39,60		€ 4.752,00	€ 9.900,00
	20	25	Infermieri	6	10	€21,60		€ 2.592,00	€ 5.400,00
	2	4	Tecnici di laboratorio	6	10	€21,60		€ 259,20	€ 864,00
	2	4	Biologi	6	10	€21,60		€ 259,20	€ 864,00
Riunioni	20	25	Dirigenti medici	4	24	€39,60		€ 3.168,00	€ 23.760,00
	20	25	Infermieri	4	24	€21,60		€ 1.728,00	€ 12.960,00
	2	4	Tecnici di laboratorio	2	4	€21,60		€ 86,40	€ 345,60
	2	4	Biologi	2	4	€21,60		€ 86,40	€ 345,60
Formazione per comunicazione pz e care giver	3	4	Dirigenti medici	1	2	€39,60		€ 118,80	€ 316,80
	2	4	Infermieri	1	2	€21,60		€ 43,20	€ 172,80
Acquisto nuovi arredi	0	1	Letto				€ 296,00	€ -	€ 296,00
Acquisto nuovi macchinari	1	3	Monitor monitoraggio parametri				€ 2.091,43	€ 2.091,43	€ 6.274,29
Totale								€ 15.184,63	€ 100.897,49



LA GESTIONE IN PEDIATRIA E L'ESPERIENZA DELLA COMMISSIONE

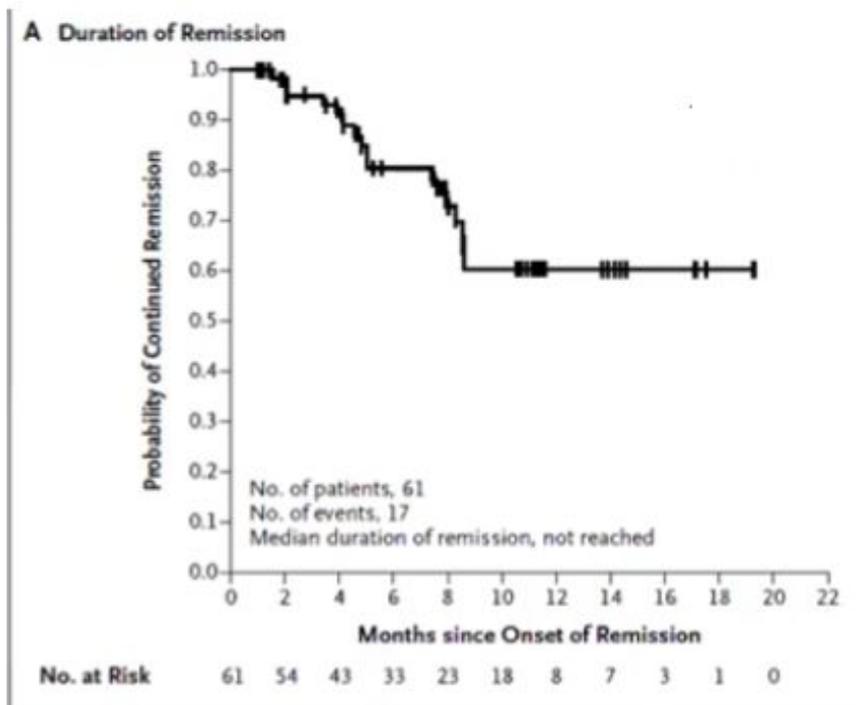
Perché utilizzare le CAR-T:

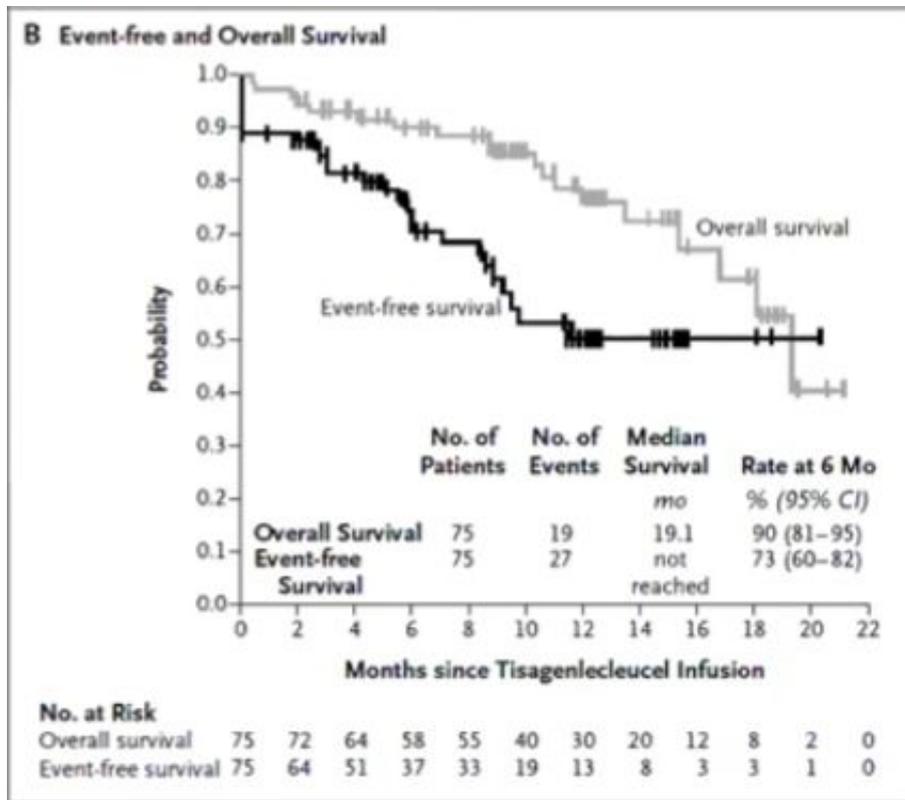
- La leucemia linfoblastica acuta è la neoplasia più frequente in età pediatrica, l'incidenza è di 1.4: 100.000 casi/anno
- Circa l'85% dei bambini può guarire grazie ad attuali protocolli chemioterapici
- Purtroppo le recidive e le forme refrattarie hanno una sopravvivenza molto limitata
- Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è parte fondamentale del trattamento delle forme di LLA recidivate o refrattarie ma necessita di una remissione completa di malattia (e MRD negatività)
- Le CAR-T rappresentano una nuova strategia terapeutica per ottenere la remissione nei casi refrattari alla CT convenzionale
- Negli studi su ALL recidivata o refrattaria, l'80% di pazienti ha ottenuto la remissione dopo CAR-T
 - Possibilità di remissione a lungo termine se persistenza dei CAR-T
- Ridotta tossicità se paragonati a HSCT (TBI) o a chemioterapia prolungata



Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

- Studio di fase 2, 25 centri coinvolti
- 75 pazienti pediatrici e giovani adulti
- OS 76%, EFS 50% a 12 mesi
- Persistenza di Tisagenlecleucel fino a 20 mesi post-infusione
- CRS in 77%, 48% trattata con Tocilizumab
- TOx neurologica in 40%





Summary of CD19-directed CAR-T cell trials in pediatric R/R ALL

Trial	Costimulatory domain	Population	N*	CR rate (%)	Subsequent HSCT n (%)†	Outcome	CAR T-cell persistence
Penn/CHOP phase 1/2a ^{37,39}	4-1BB	R/R ALL: refractory, relapse after HSCT, ineligible for HSCT	60 ³⁹	93 ³⁹	7 (13) ³⁹	60% RFS at 12 months (95% CI, 48-75%) ³⁹	68% at 6 months (95% CI, 50-92%)‡ ³⁷
NCI phase 1 ^{36,52}	CD28	R/R B-ALL: second relapse or greater, refractory, ineligible for HSCT	51 ⁵²	60.8 ⁵²	21 (75) ⁵²	49.5% LFS at 18 months ⁵²	Longest, 68 days ⁵⁶
Seattle phase 1/2 ³²	4-1BB	R/R ALL: second relapse or greater, refractory, MRD after HSCT, ineligible for HSCT	43	93	11 (28)	50.8% EFS at 12 months (95% CI, 36.9-69.9%)	Median, 3 months (range, 2.07-6.44 months)
MSKCC phase 1 ⁵³	CD28	R/R B-ALL: second relapse or greater, very early (CR1 <18 months) BM relapse, refractory, ineligible for HSCT	25	75	15 (83)	8 of 18 in remission, median follow-up, 28.6 months	Median, 7 days (range, 0-234 days)
ELIANA phase 2 ³³	4-1BB	R/R B-ALL: second relapse or greater, refractory, relapse after HSCT	75	81	8 (13)	80% RFS at 6 months, 59% RFS at 12 months	Median, 168 days (range, 20-617 days)

CHOP, Children's Hospital of Philadelphia; EFS, event-free survival; LFS, leukemia-free survival; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NCI, National Cancer Institute; Penn, University of Pennsylvania; RFS, relapse-free survival; R/R, relapsed/refractory.

*Numbers of patients infused.

†Percentage of patients in remission.

‡Probability of persistence.

§Longest duration in any patient.

||Measured by B-cell aplasia.

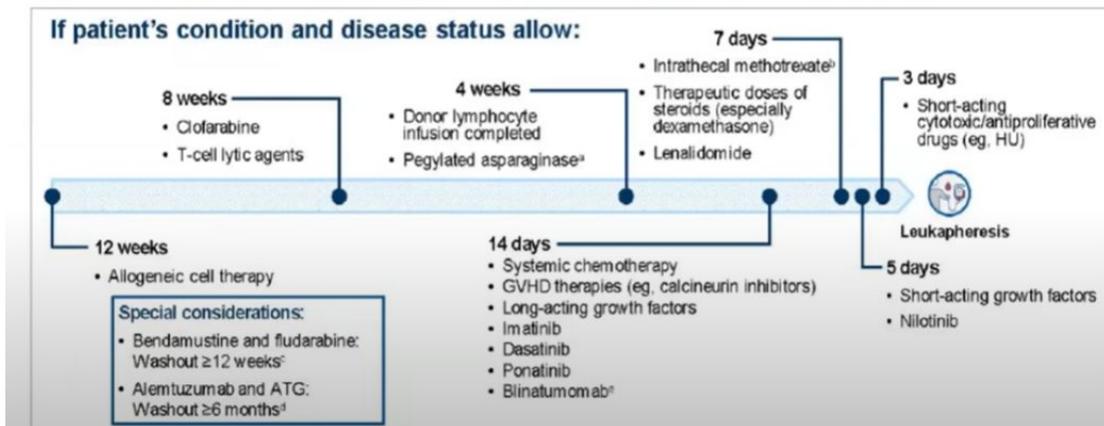


Leucoafersi

La leucoafersi è il primo step nella produzione delle CAR-T

- Richiede una buona conta di linfociti circolanti (eg >300)
- Richiede accesso vascolare (catetere centrale a 2 vie nei bambini), supporto trasfusionale
- Coordinazione tra clinici/servizio aferesi/laboratorio
- Obiettivo: >1x 10⁹ CD3+ totali
- Il paziente non deve aver ricevuto chemioterapia per i 14gg precedenti la leucoafersi

Figure 1. Recommended timing to stop therapies prior to leukapheresis¹



Se il paziente rientra nei criteri AIFA

- Consenso del paziente/genitori
- Richiesta Cell Chain
- Inserimento in registro AIFA
- Si concorda una data con l'azienda produttrice per il ritiro delle cellule

Dopo circa 4 settimane i CAR-T sono pronti per la somministrazione al paziente.

Il paziente riceve "bridging therapy" con lo scopo di controllare la malattia con CT a bassa tossicità (non è necessaria la remissione completa).



Somministrazione CAR-T

- Preceduta da chemioterapia di linfodeplezione (ciclosfamida e flurabina) per evitare il rigetto dei CAR-T
- Somministrazione in regime di degenza se rischio di complicanze (alta quota blastica, pregresse tossicità)
- Premedicazione dell'infusione con clorfenamina e paracetamolo

Problematiche

- Quale è la miglior terapia a ponte in attesa di somministrare CAR-T? Idealmente deve ridurre la quota blastica ma non dare troppa tossicità.
- Quale quota di malattia è "accettabile" pre CAR-T?
- Quanto a lungo persistono i CAR-T?
 - Marker surrogato – Bcell aplasia (BCA)
 - La perdita della BCA entro 3 mesi dall'infusione è un fattore di rischio elevato per la ricaduta.
- Se e quando offrire HSCT al paziente post CAR-T?
- Registrazioni legate ai criteri AIFA

Conclusioni

- La terapia CAR-T è un tassello fondamentale nella cura delle LLA pediatriche
- Deve essere somministrata in centri con esperienza per l'identificazione ed il trattamento tempestivo delle complicanze
- Potenzialmente utilizzabile precocemente nelle LLA con scarsa risposta
- Elevati costi
- Potrà in futuro sostituire il trapianto di cellule staminali emetopoietiche?



LE NUOVE COMPETENZE DEL FARMACISTA OSPEDALIERO? SIAMO PRONTI?

Oggi i farmacisti ospedalieri sono sempre di più coinvolti in team multidisciplinari quindi il tema di discussione deve essere se la formazione che viene erogata avrà la possibilità di implementare sempre di più questi nuovi approcci e le nuove linee di indirizzo. La formazione deve sempre garantire la competenza dei farmacisti in un ambito operativo di realizzazione del medicinale ma ancora di più nel garantire i requisiti di qualità, di sicurezza del medicinale. Attualmente è sempre più pregnante la necessità di una formazione multidisciplinare di avanzata ricerca scientifica e di terapie avanzate.

Nuove conoscenze nel percorso di formazione del Farmacista Ospedaliero

- Elementi di bioetica
 - Elementi di etica e bioetica centrata sulla persona, affinché possa migliorare e implementare prestazioni sanitarie di qualità umana e valore professionale.
- Elementi di diritto sanitario
 - Basi della legislazione sanitaria e aspetti di responsabilità professionale che derivano dalla legislazione sanitaria.
- Farmacoeconomia
 - Basi culturali e pratiche per il perseguimento di corretti processi decisionali in campo farmacoeconomico.
- Immunologia
 - Caratteristiche generali degli antigeni, le strutture molecolari, le cellule, i tessuti e gli organi che costituiscono il sistema immunitario; gli eventi e i componenti della risposta immunitaria innata, della risposta immunitaria acquisita e della loro funzione integrata.
 - Conoscenza e interpretazione dei meccanismi della risposta immunitaria (innata e adattiva, umorale e cellulare) alle intrusioni biologiche e chimiche.
 - Procedure per la valutazione qualitativa e quantitativa degli anticorpi e per la identificazione di antigeni.



- Elementi di genetica
 - Capacità di comprendere le basi genetiche della variabilità umana fisiologica e patologica, per conoscere le diverse modalità di trasmissione ereditaria, le malattie genetiche più comuni, le ricadute delle nuove conoscenze sul genoma umano.
 - Condurre indagini su banche dati che gli permettono di individuare le cause genetiche delle principali malattie.
- Sistema di controllo della qualità
 - Allestire protocolli operativi per l'attuazione delle norme di buona prassi di laboratorio di qualità e di gestire le specifiche attività di laboratorio per l'applicazione delle metodiche di controllo nelle varie fasi produttive e degli studi di validazione dei farmaci.
- Preparazioni oncologiche
 - Conoscenze specifiche nel campo delle terapie oncologiche e di supporto finalizzate allo sviluppo della farmacia oncologica e le conoscenze delle formulazioni di farmaci oncologici.
- Chemioterapia antitumorale e nuove terapie antitumorali
 - Conoscenza della farmacologia e la farmacoterapia degli antitumorali, in particolare dei nuovi farmaci biologici.
- Monitoraggio dei pazienti trattati con terapie personalizzate ed elaborazione di audit report
 - Capacità di svolgere un monitoraggio dei pazienti con terapie personalizzate ed è in grado di partecipare ad audit, riunioni di commissioni e di gruppi di lavoro.
- Farmacoutilizzazione dei farmaci antitumorali.
 - Valutare stabilità ed interazioni dei farmaci per l'allestimento di terapie oncologiche personalizzate.
 - Utilizzare i dispositivi di protezione individuale e dispositivi medici e software specifici.



- Oncologia medica.
 - Conosce gli elementi di oncologia medica che consentono di valutare l'appropriatezza delle prescrizioni di farmaci.
- Inserimento nelle attività di reparto con consulenza specialistica per le terapie farmacologiche
 - Strumenti e metodologie di lavoro che valorizzano le competenze acquisite e nello stesso tempo consentano un approccio multidisciplinare e multiprofessionale al fine di formare un unico team di operatori sanitari a fianco del paziente ognuno con compiti e professionalità differenziate.
- Rischio clinico.
 - Conoscenze utili alla gestione del rischio clinico, secondo un modello orientato a ridurre l'incidenza dei danni ai pazienti e per diminuirne le sofferenze. Inoltre, sa gestire le situazioni di rischio clinico e monitorare le terapie dei pazienti.

I ruoli che attualmente svolge il farmacista ospedaliero sono ben diversi dal passato; infatti attualmente i farmacisti entrano in campo nell'approvazione delle terapie prescritte, nell'allestimento secondo NBP delle terapie e nella loro erogazione, nella predisposizione dei trattamenti di supporto al paziente e nella gestione degli effetti avversi, nella validazione delle terapie e verifica della correttezza dei dosaggi, nel controllo della conformità del batch ricevuto, approvazione del prodotto all'azienda e rilascio del prodotto in condizioni ottimali, fino nella realizzazione dei percorsi definiti e codificati, dove il farmacista entra in maniera preponderante, e nella responsabilità farmaco-economica.



ASPETTI NORMATIVI DELLE CAR-T

La normativa dei medicinali

Nello sviluppo della disciplina giuridica relativa ai medicinali, la principale finalità del legislatore è sempre stata la tutela della salute pubblica, che si concretizza nell'obbligo di ottenere autorizzazioni preventive:

- Alla produzione (AP) sia delle materie prime farmaceutiche sia del medicinale finito (rilasciata da AIFA) e qualità
- All'immissione in commercio (AIC) del prodotto (rilasciata da EMA per medicinali biotecnologici e di terapia avanzata)
 - Sicurezza
 - Efficacia

Le disposizioni del Dlvo 219/06 non si applicano:

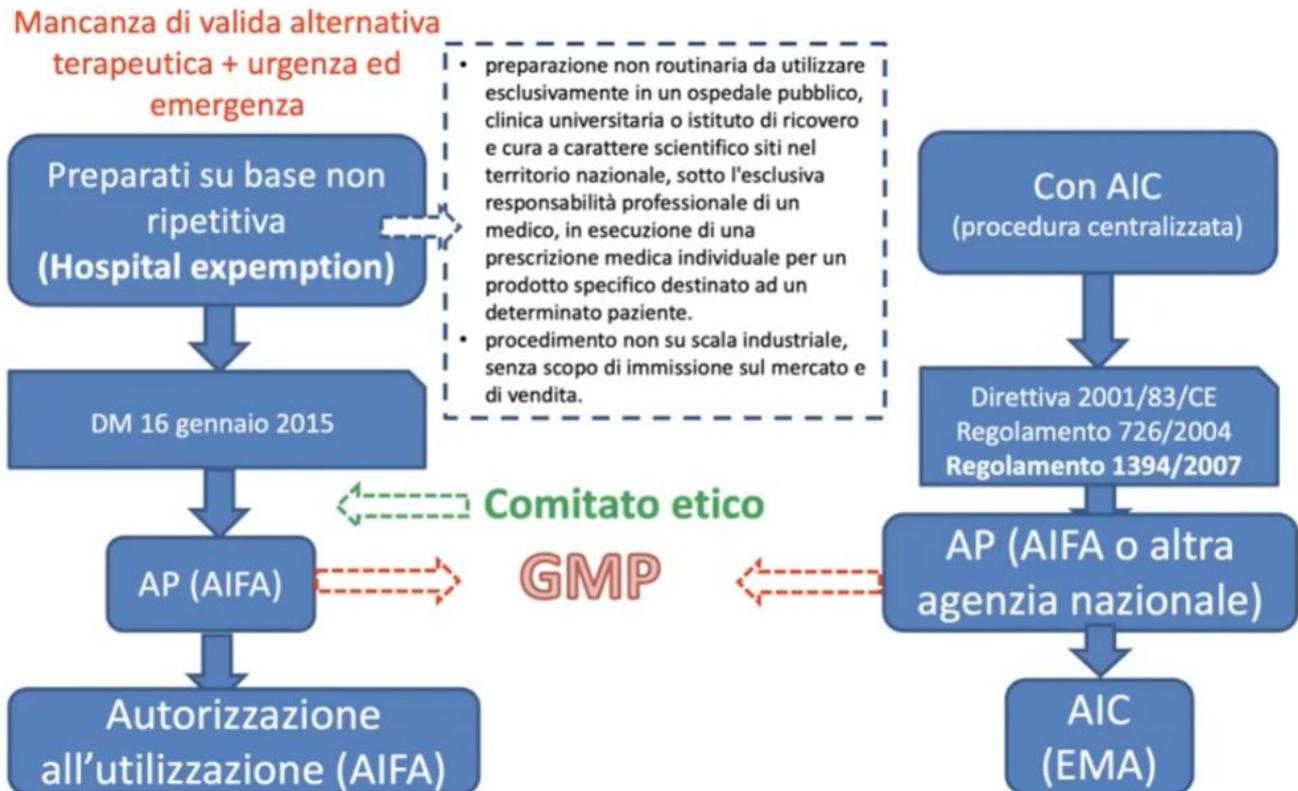
A qualsiasi medicinale per terapia avanzata preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzato in un ospedale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente.

La produzione di questi prodotti è autorizzata dall'AIFA secondo specifiche tecniche stabilite con decreto del Ministro della salute, sentita l'AIFA.

La stessa Agenzia provvede affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui alla presente lettera, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n.726/2004



Medicinali di terapia avanzata



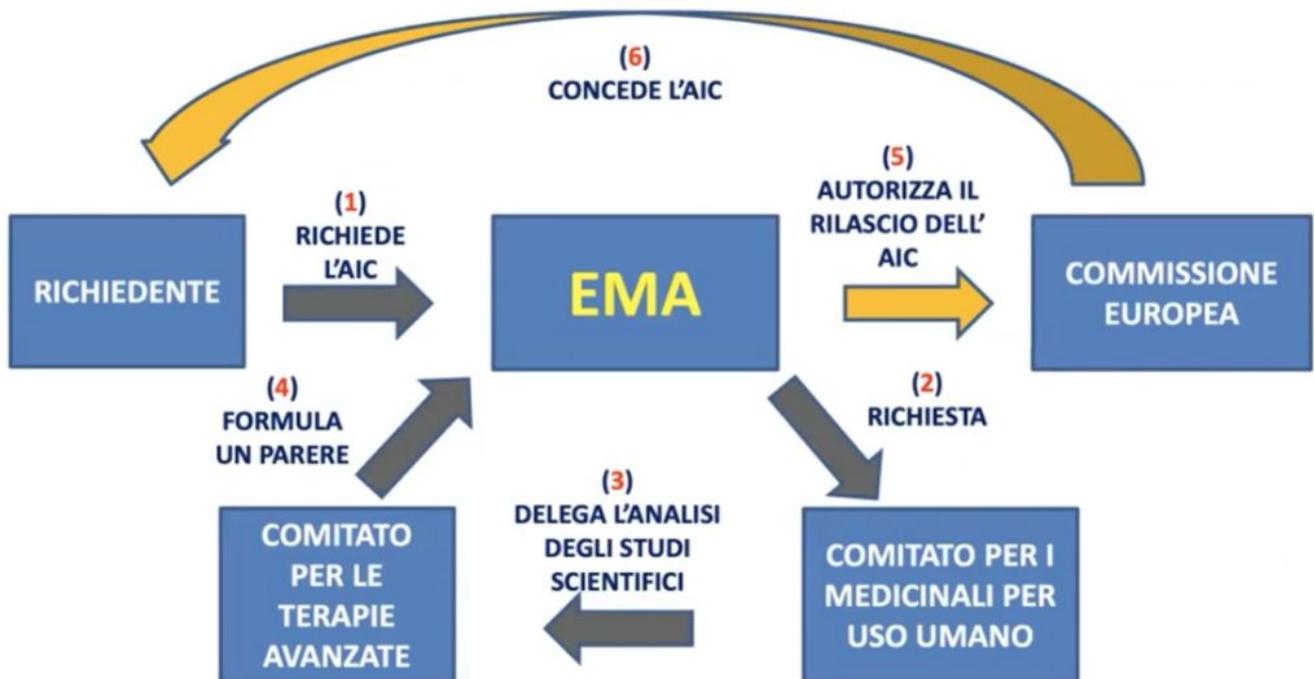
Definizione: medicinale per terapia avanzata

Per medicinale per terapia avanzata si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano:

- Medicinali di terapia genica
- Medicinali di terapia cellulare somatica
- Prodotti di ingegneria tissutale



Iter di approvazione degli ATMPs



IL PUNTO DI VISTA/ESEMPIO PRATICO DEL FARMACISTA CHE HA GIÀ EROGATO LE CAR-T

Il ruolo del farmacista ospedaliero nella complessa gestione delle terapie CAR-T, per quanto riguarda l'esperienza di un centro che già eroga CAR-T, attesta che oltre a forti competenze sulla logistica, sulla farmacovigilanza/dispositivovigilanza, il farmacista ospedaliero è in grado di apportare valore aggiunto anche in termini organizzativi, di raccolta dati, di ricerca, di appropriatezza degli interventi, manifestando anche competenze di elementi di economia sanitaria, HTA, di management nella cogestione ed interazione di team multidisciplinari/multiprofessionali.



PERCORSO DI QUALIFICA DELLA FARMACIA CAR-T

Il percorso formale per le CAR-T commerciali

Nazionale	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Accreditamento JACIE per il trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta e processazione ✓ Presenza Unità di Terapia Intensiva ✓ Certificazione del Centro Nazionale Trapianto secondo direttiva UE ✓ Formazione di un Team multidisciplinare adeguatamente formato per la gestione del paziente e delle possibili complicanze
Regionale	Riconoscimento del Centro Prescrittore e Autorizzazione tramite Decreto Regionale
Locale	<p>Percorso di qualifica previsto dall'azienda produttrice per assicurare l'efficace e sicura somministrazione delle terapie CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Audit - team di ispettori dell'azienda produttrice verifica sul campo la presenza dei requisiti tecnici richiesti. ▪ Report con le osservazioni del team ispettivo e le eventuali richieste di adeguamento ▪ Attestazione di qualifica del centro

La formazione di un CAR-T team

Il team multidisciplinare comprende tra le varie figure specialistiche: medico ematologo specializzato in trapianti di cellule staminali, infermieri, biologi e tecnici di laboratorio, immunologo, neurologo, radiologo, cardiologo, infettivologo e farmacista.

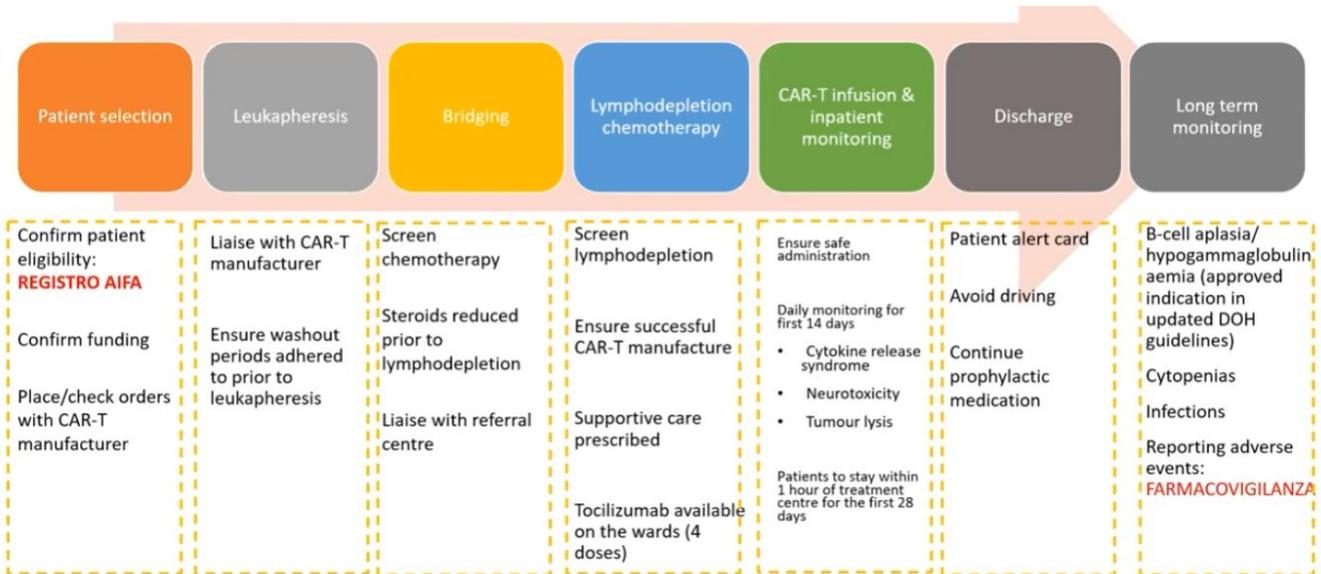
Tutte queste figure sono coinvolte durante:

- Selezione del paziente e valutazione dei criteri di inclusione;
- Ordine e produzione CAR-T;
- Raccolta e spedizione del prodotto di leucafaresi;
- Arrivo, ricezione e stoccaggio del medicinale;
- Somministrazione.



Il patient journey e il farmacista

Il farmacista ospedaliero ha diversi ruoli da svolgere nel corso di tutto il patient journey del paziente che va dalla selezione del paziente e continua oltre l'infusione con il monitoraggio a lungo termine.

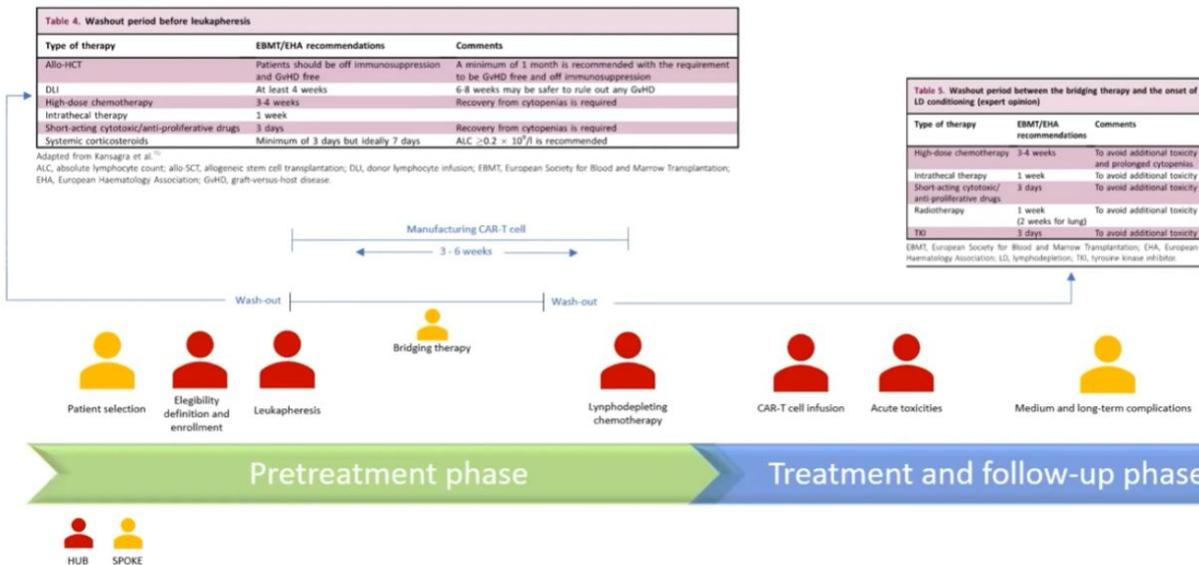




IL PUNTO DI VISTA/ESEMPIO PRATICO DEL FARMACISTA DI UN CENTRO SPOKE CHE DOVRÀ SUPPORTARE L'ACCESSO AI CENTRI CAR-T

Anche i centri spoke hanno un loro ruolo all'interno del percorso di selezione e presa in carico dei pazienti.

Le competenze dei centri spoke



Il ruolo più importante del centro spoke è quello della scelta ottimale della terapia ponte da applicare al paziente prima dell'erogazione delle CAR-T. È una scelta complessa presa in sinergia tra centro HUB e centro SPOKE che deve tenere conto di diversi fattori:

- Carico tumorale
- Comorbidità del paziente
- Caratteristica della malattia
- Progressiva sensibilità al trattamento e storia di tolleranza del paziente



Possibili terapie ponte

No treatment	Asymptomatic disease without clinically relevant tumour mass or growth.	
Low-intensity treatment	Low disease burden and/or slowly progressing: Rituximab-dexamethasone; Brentuximab vedotin; Lenalidomide; Radiotherapy; Single agents chemotherapy (e.g., Etoposide, Gemcitabine; Pixantrone); Weekly Vincristine (VCR) with oral 6-MP and methotrexate (MTX); Weekly VCR plus dexamethasone (DEX) 6 mg/m ² 2 days/week; Steroids; Thioguanine.	
Intermediate intensity treatment	Disease burden and/or progressing: Weekly VCR plus DEX, Bortezomib, asparaginase.	
High-intensity treatment	Aggressive disease: Ifosfamide-VP16 with or without Rituximab; ICE (Ifosfamide-Carboplatinum-Etoposide) with or without Brentuximab vedotin or Rituximab); GEMOX (Gemcitabine-Oxaliplatin) with or without Rituximab; Polatuzumab-Bendamustine-Rituximab	
Very high-intensity treatment	rapidly progressing disease: high-dose Melphalan with autologous stem cell support; Hyperfractionated cyclophosphamide in combination regimens, e.g., hyperCVAD; sequential approach, e.g., HD Cytarabine followed by LD.	
Targeted agents	e.g., TKIs and BTKi (Ibrutinib, acalabrutinib)	
Immunotherapy	CD19 – oriented therapy (Blinatumomab); Anti-CD22 therapy (Inotuzumab)	not recommended



IL PUNTO DI VISTA/ESEMPIO PRATICO DEL FARMACISTA REGIONALE

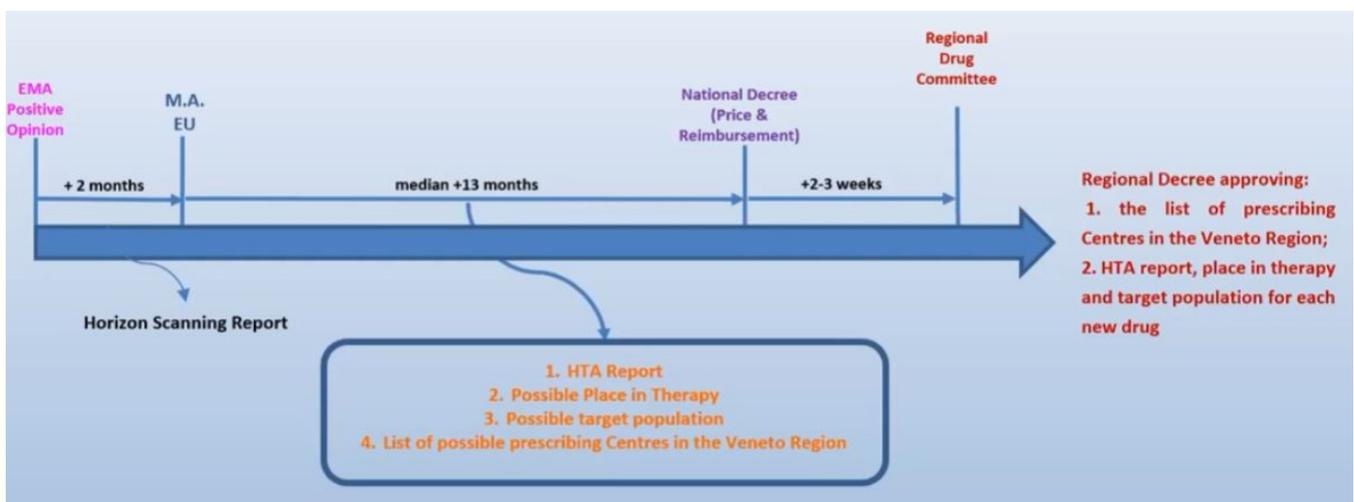
La commissione Tecnica Regionale Farmaci – CTRF

È stata istituita con D.G.R. n. 952 del 18.6.2013: Nuova Disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell'appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA).

È l'organismo tecnico composto da esperti delle scienze mediche, farmaceutiche ed economiche che ha il compito di supportare l'Area Sanità e Sociale della Regione nell'individuazione di interventi finalizzati a migliorare l'appropriatezza e l'uso sicuro delle terapie farmacologiche oltre che il controllo della spesa sanitaria.

- La CTRF si riunisce mensilmente e tra i suoi compiti ha quello di esprimere parere circa l'individuazione dei Centri prescrittori, quando previsto dalle determinate AIFA, sulla base di un'istruttoria strutturata che considera prescrivibilità, reti regionali di patologia, caratteristiche dei centri, evidenze e costi, a garanzia dell'utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci. Sulla base di tale parere, i Centri prescrittori sono individuati tramite decreto dell'Area Sanità e Sociale.
- Per il rilascio delle autorizzazioni la CTRF può individuare direttamente i Centri e analizzare richieste di riconoscimento successivamente pervenute o procedere alla individuazione previo censimento o analisi delle richieste.

Tempi di azione della commissione





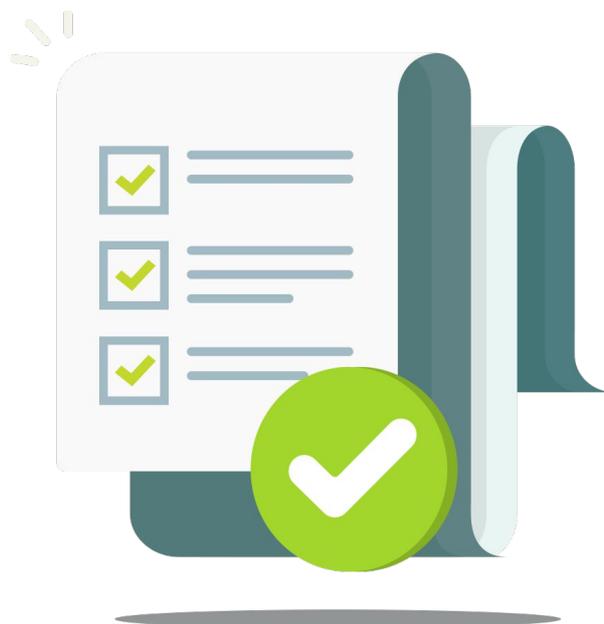
CONCLUSIONI

Le car-t rappresentano una vera sfida, perché hanno mostrato risultati mai visti prima in termini di risposta. È chiaro però che rappresentano una grande complessità, perché per la prima volta bisogna creare una partnership ampia fra un'azienda ospedaliera che raccoglie le cellule in un certo modo, dandole poi ad un'azienda farmaceutica che le prepara e le restituisce all'azienda ospedaliera.

Si tratta di una complessità mai vista prima. Si tratta però anche di un'opportunità di ricerca e perché crea dei percorsi che devono essere modificati rispetto a quello che era il precedente modo di pensare ai farmaci.

La complessità molte volte si traduce in un'opportunità che aumenterà la possibilità di interagire tra agenzie regolatorie, companies e le aziende ospedaliere. Da queste nuove possibilità tutti i medici e i pazienti si aspettano dei miglioramenti importanti in futuro.

Riuscire a innestare con successo queste nuove terapie richiede però alcuni cambiamenti organizzativi di cui il farmacista ospedaliero ne sarà protagonista.



**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

Antonio Amato, Dirigente UFA Ospedali Riuniti Padova Sud

Luciano Flor, Direttore Generale Sanità Regione del Veneto

Emanuela Foglia, Professore Economia e Management nella Sanità e nel Sociale, Università Liuc, Castellanza (VA)

Maria Gabelli, Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi Padova

Roberta Joppi, Responsabile U.O.S. "Ricerca Clinica e valutazione dei Farmaci" ULSS 9 Scaligera

Vincenzo Lolli, Direttore UOC Farmacia Ospedali Riuniti Padova Sud

Germana Modesti, Direttore f.f. della SOC Farmacia del Presidio Ospedaliero Universitario di Udine, ASU Friuli Centrale

Enrico Orzes, Giornalista Scientifico e Redattore Osservatorio Terapie Avanzate

Stefania Pretto, Farmacista Ospedale San Bortolo Vicenza ULSS 8 Berica

Nicola Realdon, Professore Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Paolo Rocco, Professore Università degli Studi di Milano

Maria Chiara Tisi, Ematologia Vicenza ULSS 8 Berica

Francesca Venturini, Direttore UOC Farmacia Azienda Ospedale-Università Padova, Presidente SIFaCT



Con il contributo incondizionato di

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

 GILEAD

f | **ORGANIZZAZIONE**
Barbara Pogliano
b.pogliano@panaceascs.com

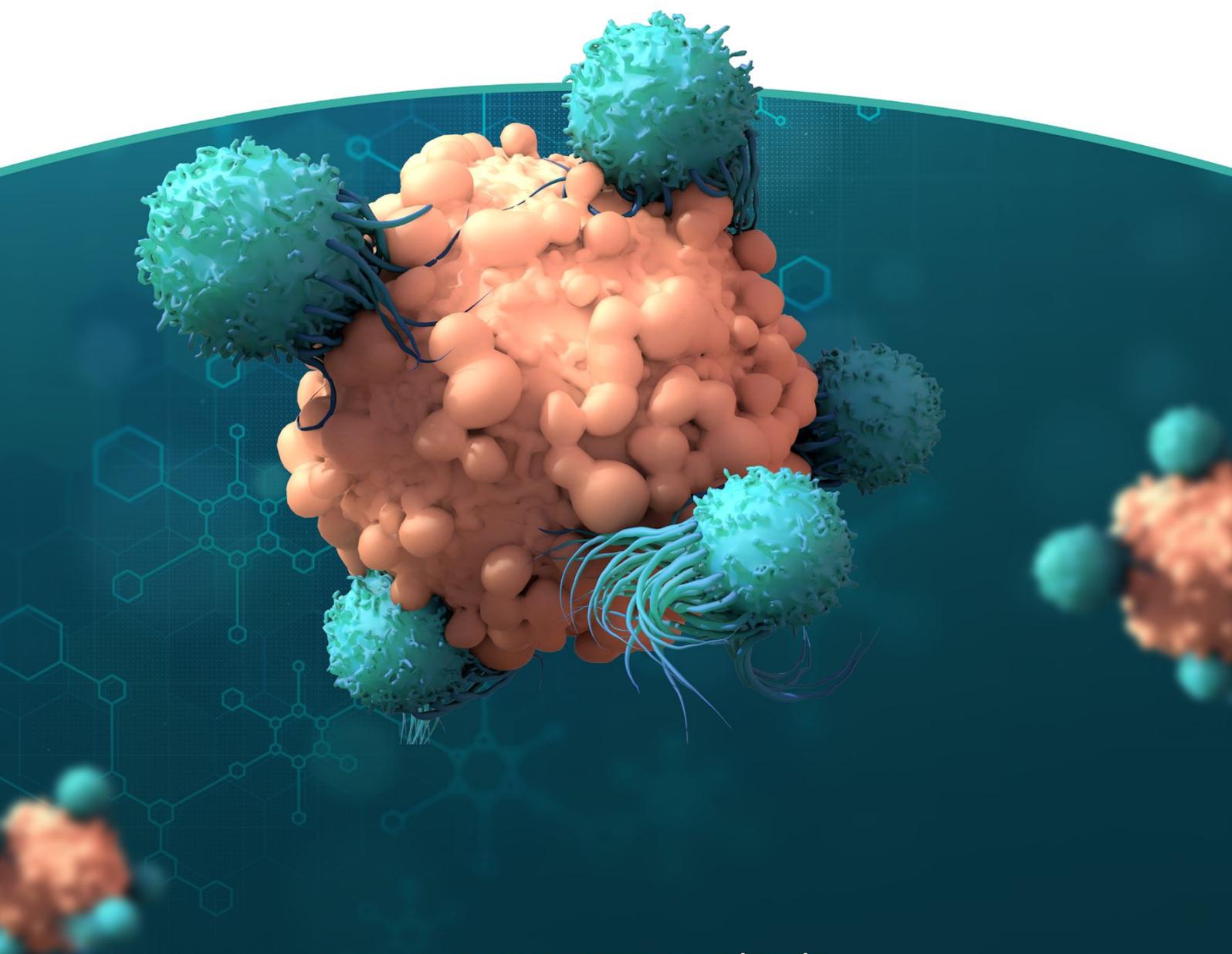
@ | **SEGRETERIA**
meeting@panaceascs.com
328 8443678

in



MOTORE
SANITÀ

Panacea



www.motoresanita.it