HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA Treviso, Ospedale Ca' Foncello

22-23 Novembre 2019

Sessione III
Le Terapie Innovative

Il futuro delle CAR-T nella Regione Veneto

Marco Ruggeri
UOC Ematologia
ULSS 8 Berica

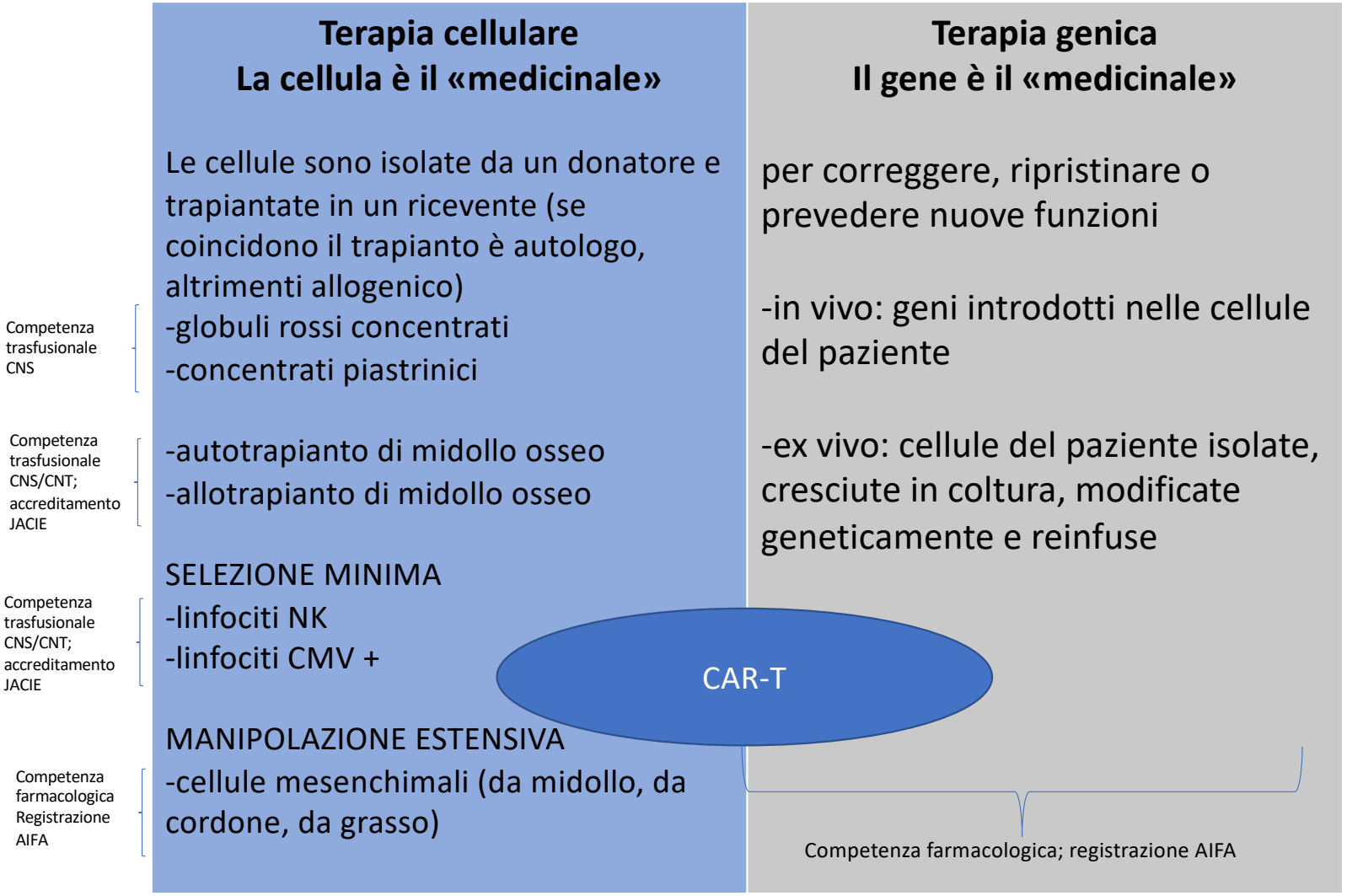
REGIONE DEL VENETO
ULSS8 BERICA

Conflitto di interessi

Nessun conflitto rilevante per la presentazione

Lancet; *Lancet Commission*, 2017

Definizioni



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia

Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., David Barrett, M.D., Ph.D., Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David L. Porter, M.D., Susan R. Rheingold, M.D., David T. Teachey, M.D., Anne Chew, Ph.D., Bernd Hauck, Ph.D., J. Fraser Wright, Ph.D., Michael C. Milone, M.D., Ph.D., Bruce L. Levine, Ph.D., and Carl H. June, M.D.

N ENGL J MED 368;16 NEJM.ORG APRIL 18, 2013

Two children with relapsed and refractory pre–B-cell ALL received infusions of T cells transduced with anti-CD19 antibody and a T-cell signaling molecule (CTL019 chimeric antigen receptor T cells), at a dose of 1.4×10^6 to 1.2×10^7 CTL019 cells per kilogram of body weight.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

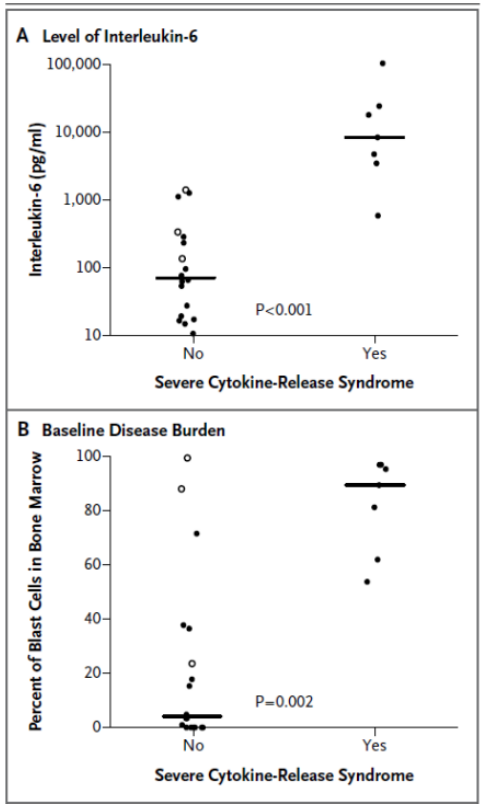
ORIGINAL ARTICLE

Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

Shannon L. Maude, M.D., Ph.D., Noelle Frey, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D., Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David M. Barrett, M.D., Ph.D., Nancy J. Bunin, M.D., Anne Chew, Ph.D., Vanessa E. Gonzalez, M.B.A., Zhaohui Zheng, M.S., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D., Jan J. Melenhorst, Ph.D., Susan R. Rheingold, M.D., Angela Shen, M.D., David T. Teachey, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D., David L. Porter, M.D., and Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 371;16 NEJM.ORG OCTOBER 16, 2014

Results of CART19 (A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain AntiCD19 Attached to TCRzeta (T cell activation signal) and 4-1BB Signaling (co-stimulatory signal) Domains in Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma) *showing the efficacy of CTL019 and provide follow-up of up to 2 years* in our expanded cohort of **30** patients with relapsed and refractory ALL.



Cytokine-release syndrome

- A systemic inflammatory response
- Produced by elevated levels of cytokines
- Associated with T-cell activation an proliferation

Clinical picture:

-started 1 day after infusion
-from mild (fever, myalgias) to life-threatening conditions: vascular leak, hypotension, respiratory and renal insufficiency, cytopenias, coagulopathy

Therapy:
Intensive care (mechanical ventilation, vasopressor support)
Broad spectrum antibiotics
Glucocorticoids
IL-6 receptot blocking antibodies (tocilizumab)

Encephalopathy: aphasia, confusion, delirium, hallucinations, seizures. Normal CT scan and lumbar puncture; self-limiting

B-Cell aplasia: up to 1 year; need of IgG infusions

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

CTL019 chimeric antigen receptor T cells

Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas

Stephen J. Schuster, M.D., Jakub Svoboda, M.D., Elise A. Chong, M.D., Sunita D. Nasta, M.D., Anthony R. Mato, M.D., Özlem Anak, M.D., Jennifer L. Brogdon, Ph.D., Iulian Pruteanu-Malinici, Ph.D., Vijay Bhoj, M.D., Ph.D., Daniel Landsburg, M.D., Mariusz Wasik, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Simon F. Lacey, Ph.D., Jan J. Melenhorst, Ph.D., David L. Porter, M.D., and Carl H. June, M.D.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.

Characteristic	Patients Enrolled (N=38)		Patients Treated (N=28)	
	Follicular Lymphoma (N=15)	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (N=23)	Follicular Lymphoma (N=14)	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (N=14)
Age — yr				
Median	62	56	59	58
Range	43–72	25–77	43–72	25–77
Female sex — no. (%)	8 (53)	7 (30)	7 (50)	3 (21)
Previous therapies				
Median	5	3	5	3
Range	2–10	1–8	2–10	1–8
Advanced stage disease — no. (%)*	13 (87)	17 (74)	12 (86)	9 (64)
Bone marrow involved — no./total no. (%)	4/15 (27)	4/21 (19)	4/14 (28)	3/14 (21)
Elevated lactate dehydrogenase — no. (%)	10 (67)	16 (70)	9 (64)	8 (57)
ECOG performance-status score†				
Median	0	1	0	1
Range	0–1	0–1	0–1	0–1
Refractory diffuse large B-cell lymphoma — no. (%)‡	—	21 (91)	—	12 (86)
Double refractory follicular lymphoma — no. (%)§	9 (60)	—	8 (57)	—
Previous stem-cell transplantation — no. (%)				
Autologous	3 (20)	9 (39)	3 (21)	7 (50)
Allogeneic	1 (7)	0	1 (7)	0

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use [redacted] safely and effectively. See full prescribing information for [redacted].

[redacted]™ (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion

Initial U.S. Approval: YYYY

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGICAL TOXICITIES

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), [redacted] life-threatening reactions, occurred in patients receiving [redacted]. Do not administer [redacted] to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab. (2.2, 2.3, 5.1)**
- **Neurological toxicities, which may be severe or life-threatening, can occur following treatment with [redacted], including concurrently with CRS. Monitor for neurological events after treatment with [redacted]. Provide supportive care as needed. (5.2)**
- **[redacted] is available only through a restricted program under a [redacted]tion and Mitigation Strategy (REMS) called the [redacted] REMS. (5.3)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------

[redacted] is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse. (1)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only.

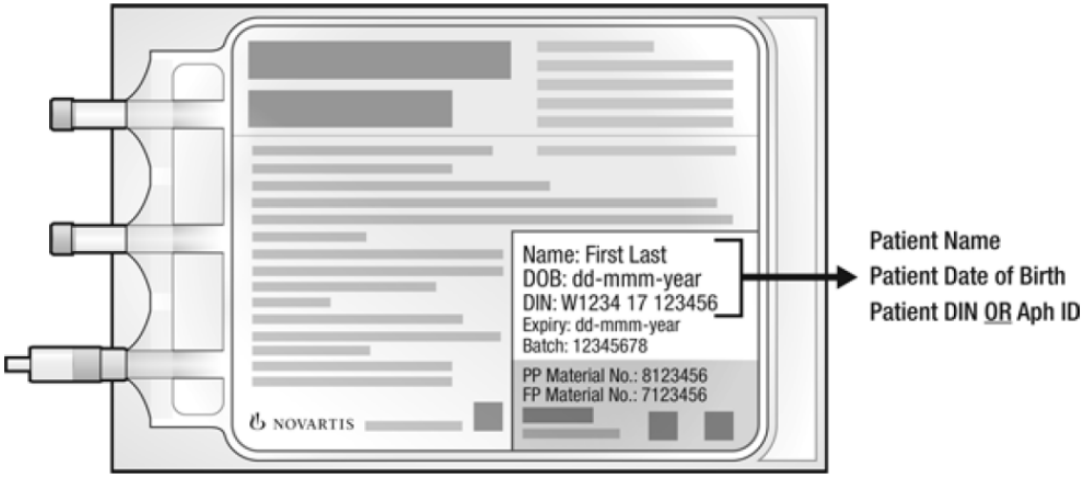
For intravenous use only.

2.1 Dose

- One treatment course consists of fludarabine and cyclophosphamide lymphodepleting chemotherapy followed by infusion of [redacted] *[see Clinical Studies (14)]*.
- [redacted] is provided in a single-dose unit containing chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells* based on the patient weight reported at the time of leukapheresis. The dose is:
  - For patients 50 kg or less: administer 0.2 to 5.0 x 10^6 CAR-positive viable T cells per kg body weight
  - For patients above 50 kg: administer 0.1 to 2.5 x 10^8 CAR-positive viable T cells

*See the Certificate of Analysis for the actual number of chimeric antigen receptor (CAR)-positive T cells in the product

- Lymphodepleting chemotherapy: Fludarabine (30 mg/m^2 intravenous daily for 4 days) and cyclophosphamide (500 mg/m^2 intravenous daily for 2 days starting with the first dose of fludarabine). Infuse [redacted] 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy.



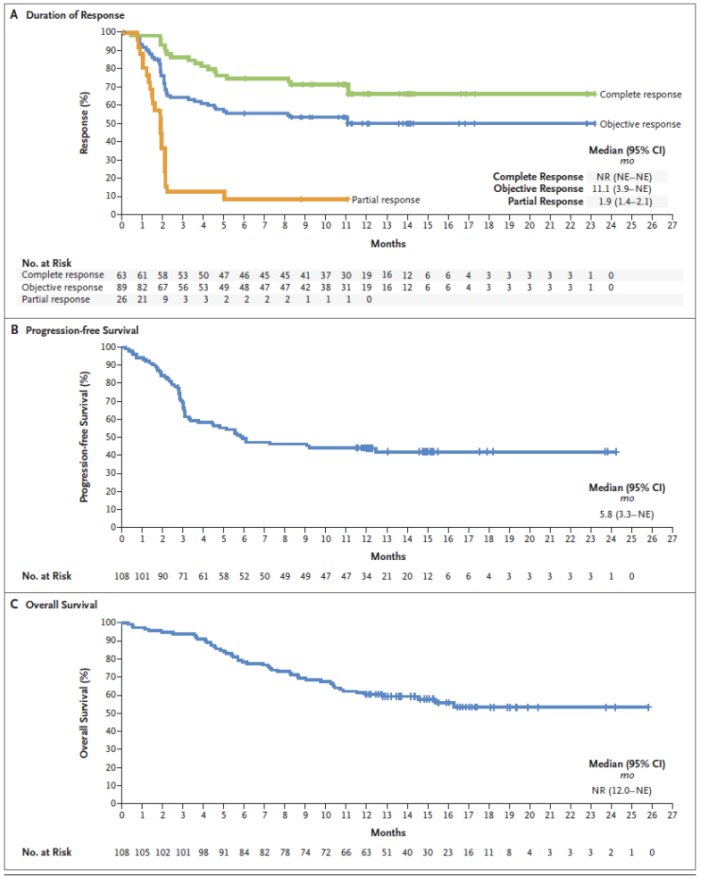
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

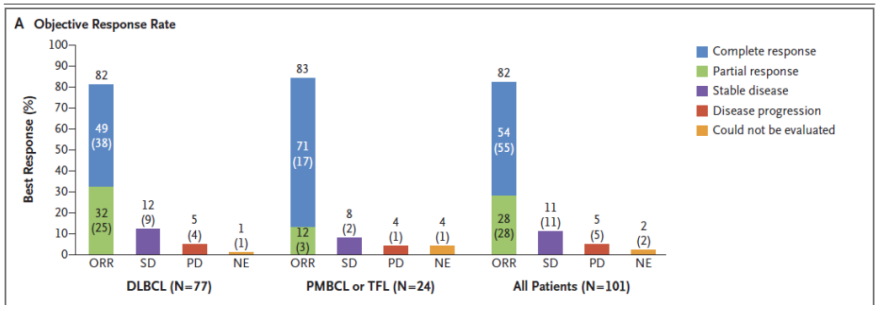
ORIGINAL ARTICLE

Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff, J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi, K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Aycock, M. Elias, D. Chang, J. Wiezorek, and W.Y. Go

Event	Any Grade	Grade 1 or 2	Grade ≥3
		number of patients (percent)	
Cytokine release syndrome			
Any	94 (93)	81 (80)	13 (13)
Pyrexia	77 (76)	66 (65)	11 (11)
Hypotension	41 (41)	32 (32)	9 (9)
Hypoxia	22 (22)	13 (13)	9 (9)
Tachycardia	21 (21)	20 (20)	1 (1)
Chills	20 (20)	20 (20)	0
Sinus tachycardia	8 (8)	8 (8)	0
Headache	5 (5)	5 (5)	0





Confirmed the feasibility and reliability of centralized manufacturing and coordination of leukapheresis procedures and shipping from multiple centers across the country (22 in USA; 1 in Israel).

The product was manufactured for 99% of the enrolled patients and was administered to 91%.

The short 17-day median turnaround time was critical for these patients with refractory large B-cell lymphoma, who generally have rapidly growing disease.

Axi-cel could be administered safely at medical facilities that perform transplantation, even if such centers had no experience in CAR T-cell therapy.

Algorithms for the management of the cytokine release syndrome and neurologic events were effectively implemented

[redacted] is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma.

Limitation of Use: [redacted] is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma (1).

----------**DOSAGE AND ADMINISTRATION**----------

For autologous use only. For intravenous use only.

- Do NOT use a leukodepleting filter.
- Administer a lymphodepleting regimen of cyclophosphamide and fludarabine before infusion of [redacted] (2.2).
- Verify the patient's identity prior to infusion (2.2).
- Premedicate with acetaminophen and an H1-antihistamine (2.2).
- Confirm availability of tocilizumab prior to infusion (2.1, 5.1).
- Dosing of [redacted] is based on the number of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells (2.1).
- The targ[redacted] dose is 2×10^6 CAR-positive viable T cells per kg body weight, with a maximum of 2×10^8 CAR-positive viable T cells (2.1).
- Administe[redacted]n a certified healthcare facility (2.2, 5.1, 5.2, 5.3).

Preparation of [redacted]or Infusion

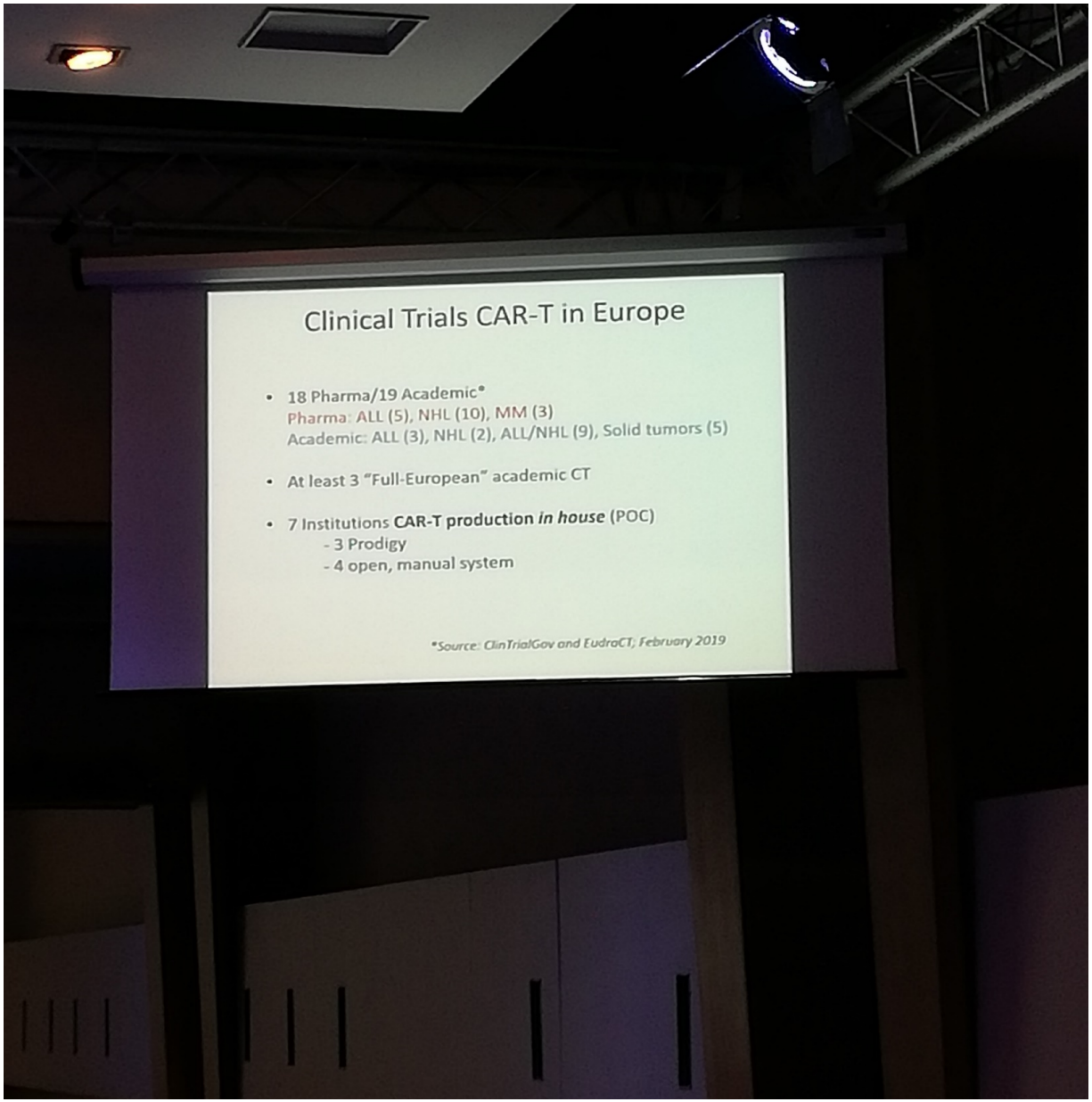
Coordinate the timing o[redacted] thaw and infusion. Confirm the infusion time in advance, and adjust the start time of YESCARTA thaw such that it will be available for infusion when the patient is ready.

- Confirm patient identity: Prior [redacted]A preparation, match the patient's identity with the patient identifiers on th[redacted]sette.
- Do not remove t[redacted]roduct bag from the cassette if the information on the patient-specific label does not match the intended patient.
- Once patient identification is confirmed, remove th[redacted] product bag from the cassette and check that the patient information on the cassette label matches the bag label.
- Inspect the product bag for any breaches of container integrity such as breaks or cracks before thawing. If the bag is compromised, follow the local guidelines (or call Kite at 1-844-454-KITE).
- Place the infusion bag inside a second sterile bag per local guidelines.
- Thaw[redacted]A at approximately 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. Gently mix the contents of the bag to disperse clumps of cellular material. If visible cell clumps remain continue to gently mix the contents of the bag. Small clumps of cellular material should disperse with gentle manual mixing. Do not wash, spin down, and/or re-suspe[redacted]new media prior t[redacted]
- Once thawe[redacted]may be stored at room temperature (20°C to 25°C) for up to 3 hours.

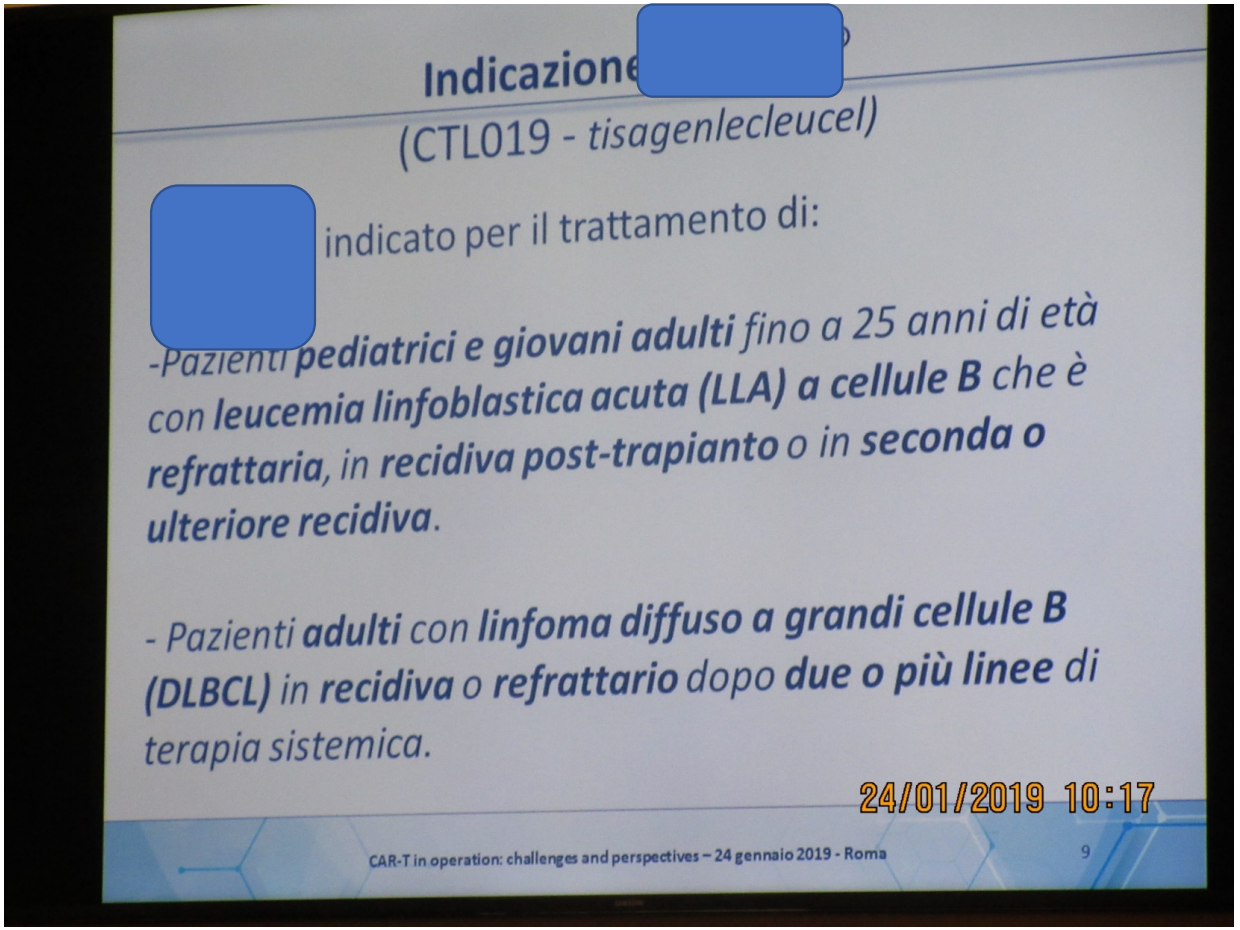
Administration

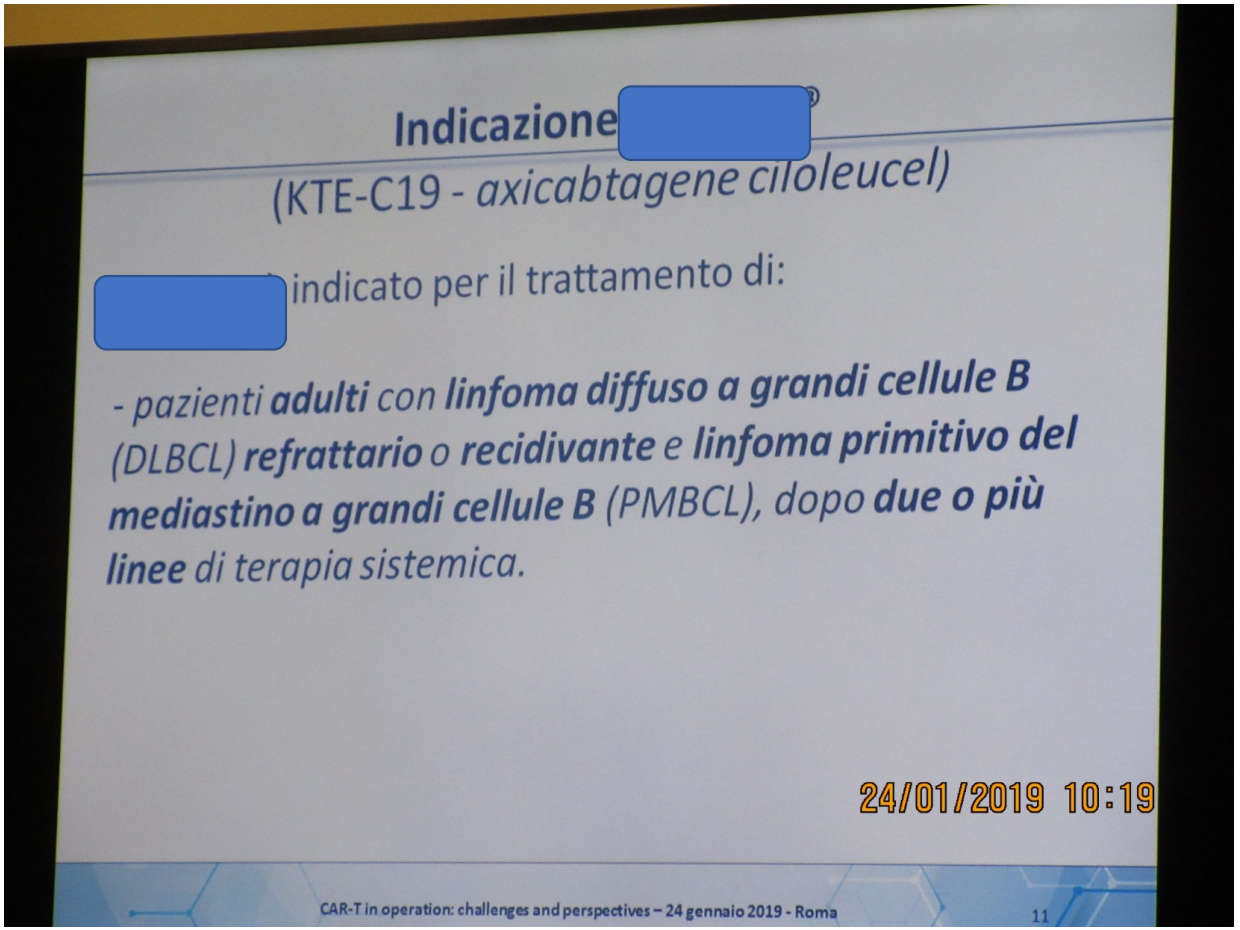
- For autologous use only.
- Ensure that tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period.
- Do NOT use a leukodepleting filter.
- Central venous access is recommended for the infusion o[redacted]
- Confirm the patient's identity matches the patient identifi[redacted] product bag.
- Prime the tubing with normal saline prior to infusion.
- I[redacted]tire contents of th[redacted]bag within 30 minutes by either gravity or a peristaltic pump. [redacted] is stable at room temperature for up to 3 hours after thaw.
- Gently agitate the product bag during[redacted] infusion to prevent cell clumping.
- After the entire content of the product bag is infused, rinse the tubing with normal saline at the same infusion rate to ensure all product is delivered.

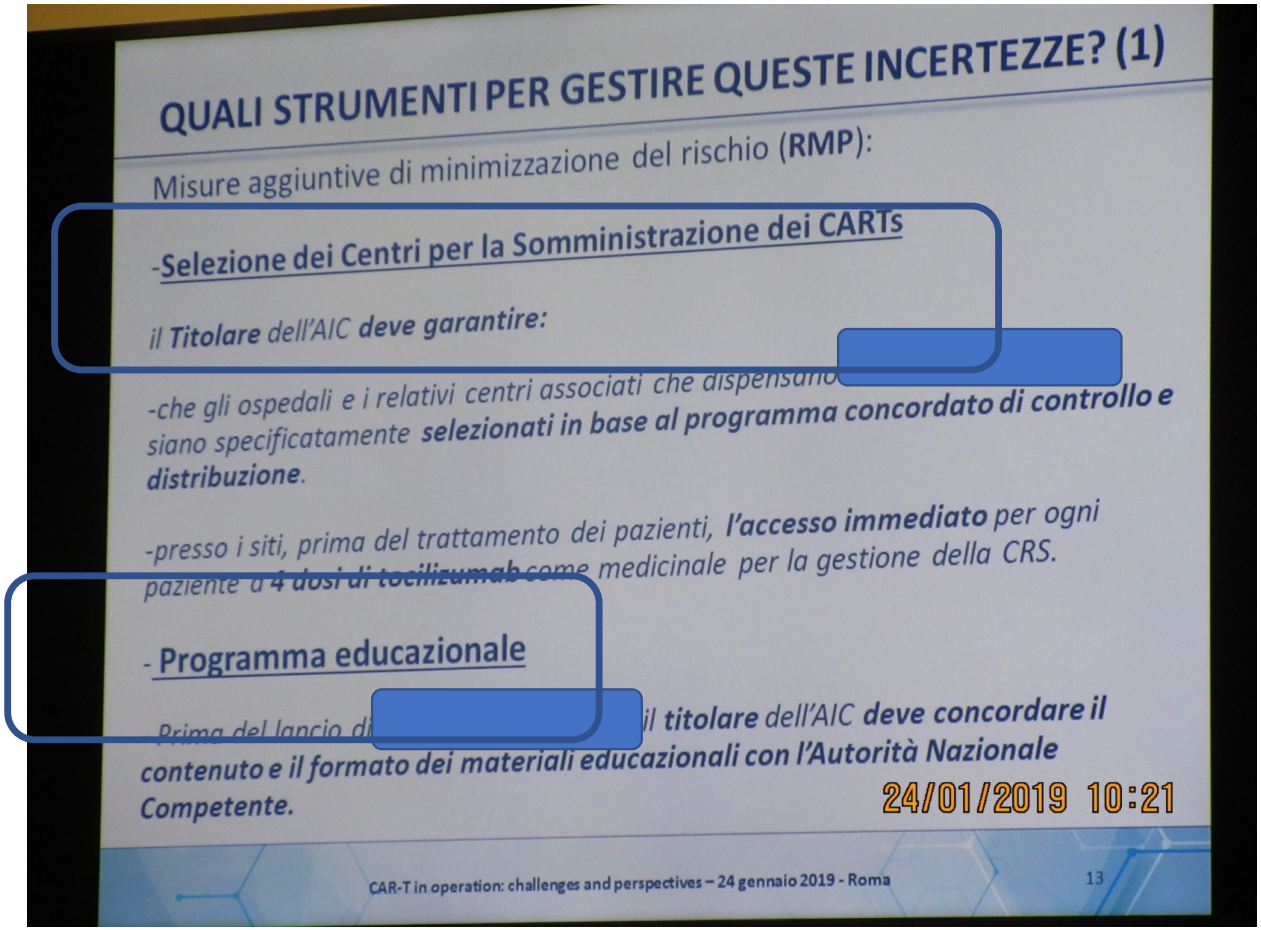
[redacted] contains human blood cells that are genetically modified with replication incompetent retroviral vector. Follow universal precautions and local biosafety guidelines for handling and disposal to avoid potential transmission of infectious diseases.


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

Ministero della Salute
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
WORKSHOP
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


Indicazione
(CTL019 - tisagenlecleucel)
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
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
9


Indicazione
(KTE-C19 - axicabtagene ciloleucel)
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
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
11


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
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 educazionale
il titolare dell'AIC deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educazionali con l'Autorità Nazionale Competente.
24/01/2019 10:21
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
13

QUALI STRUMENTI PER GESTIRE QUESTE INCERTEZZE? (2)

Programma educazionale 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***

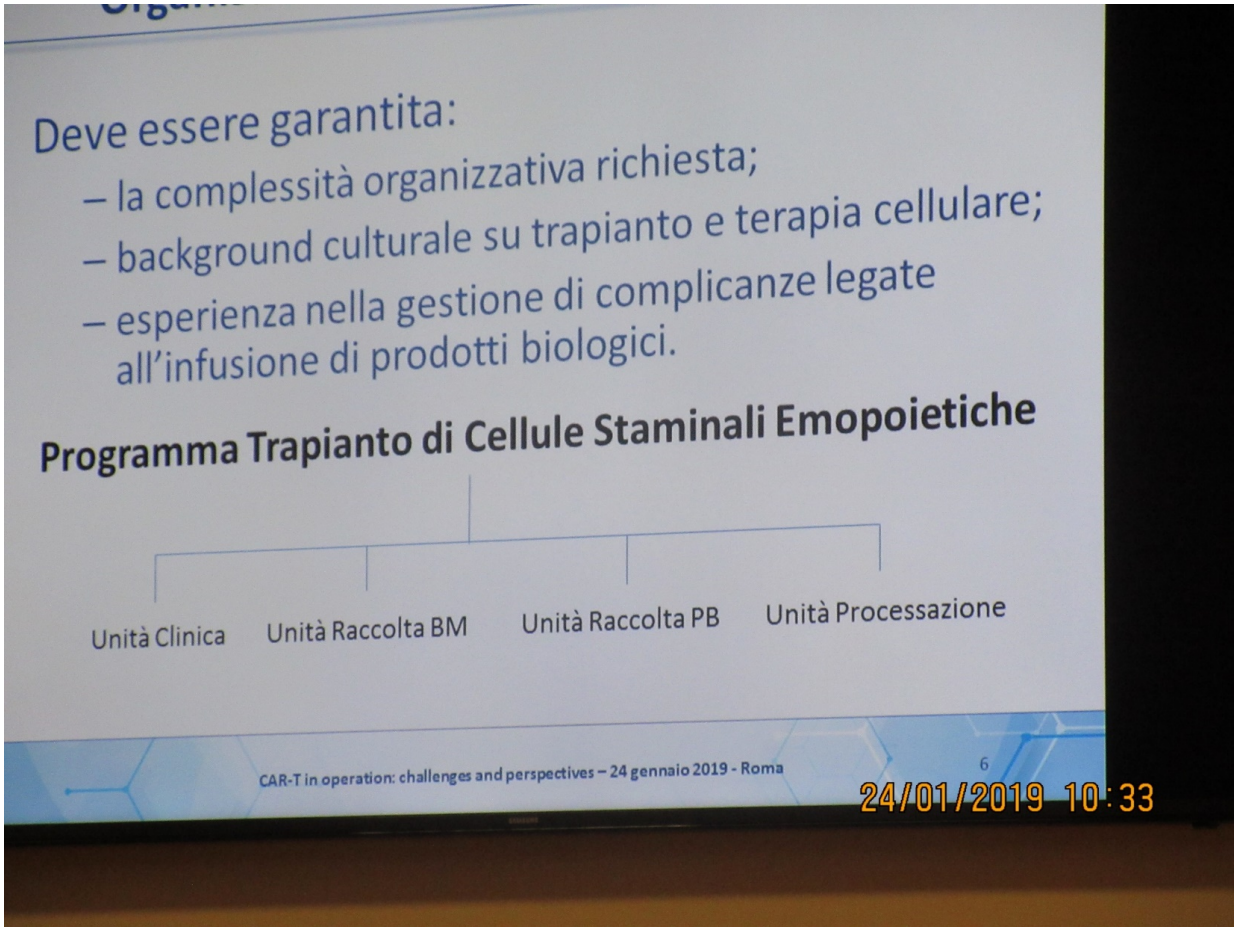
- assicurare che le ***reazioni avverse siano segnalate*** in modo adeguato e appropriato

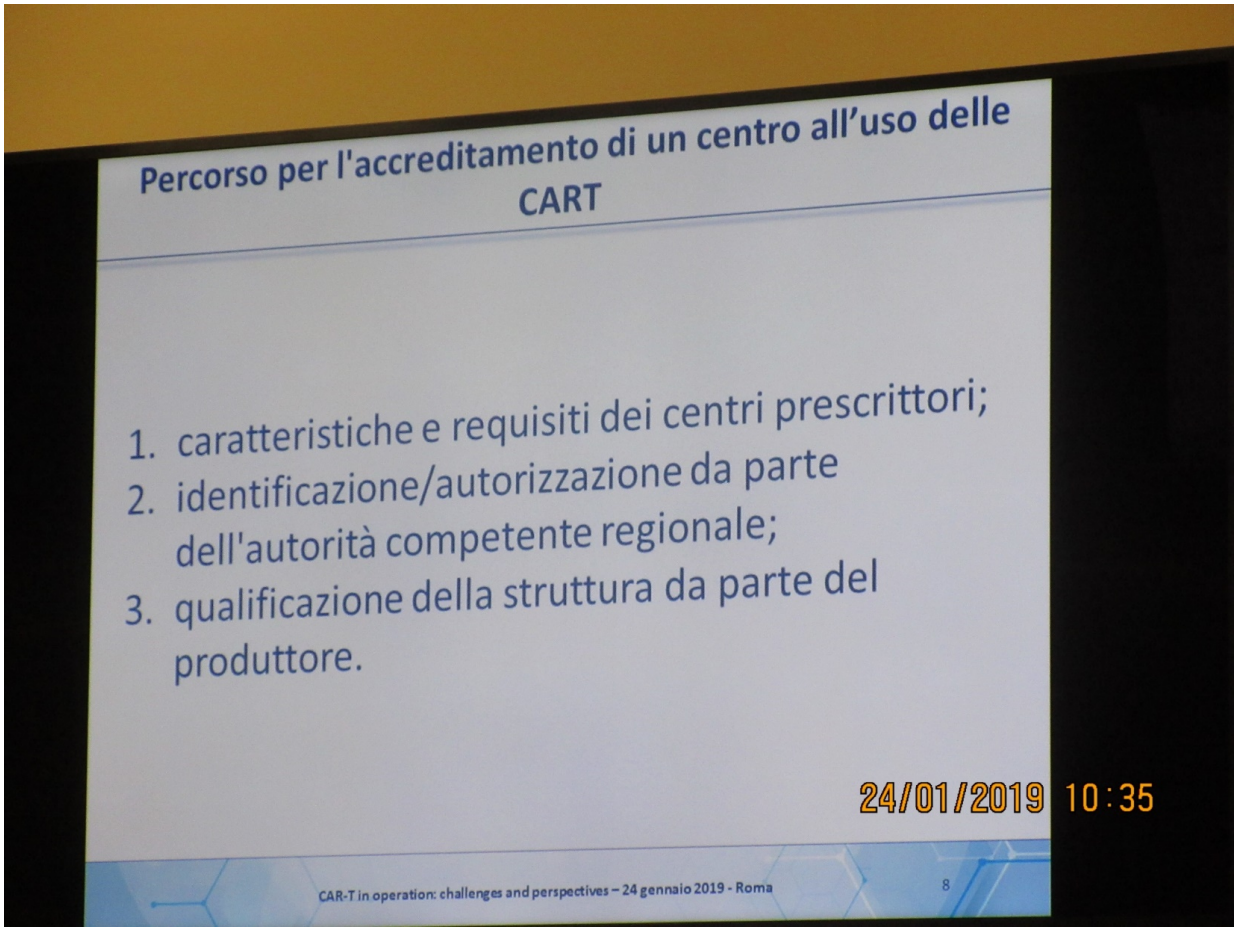
- assicurare che siano fornite dettagliate istruzioni ***sulla procedura di scongelamento***

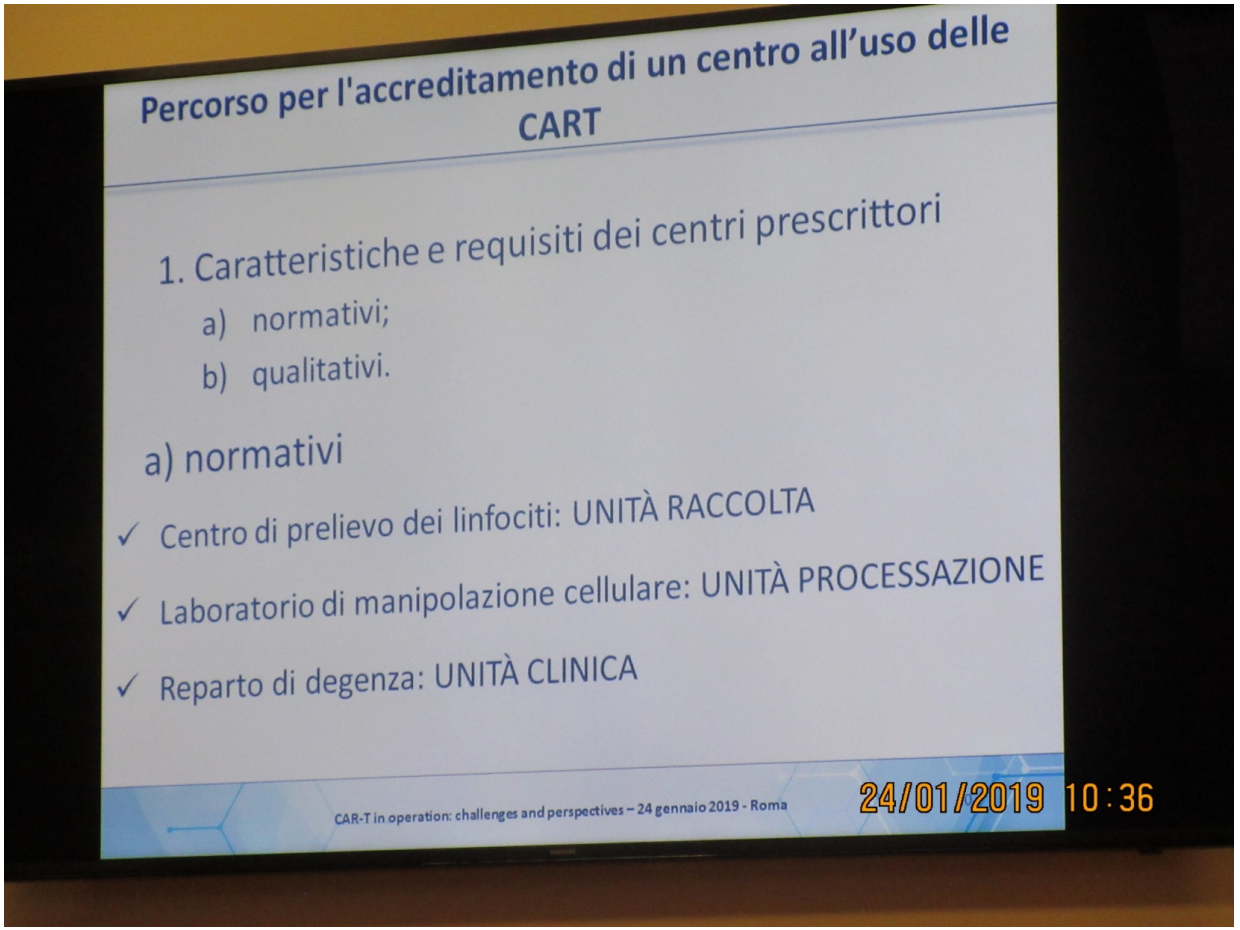
- assicurarsi che, prima di trattare un paziente, siano disponibili presso il sito 4 dosi di tocilizumab per ogni paziente

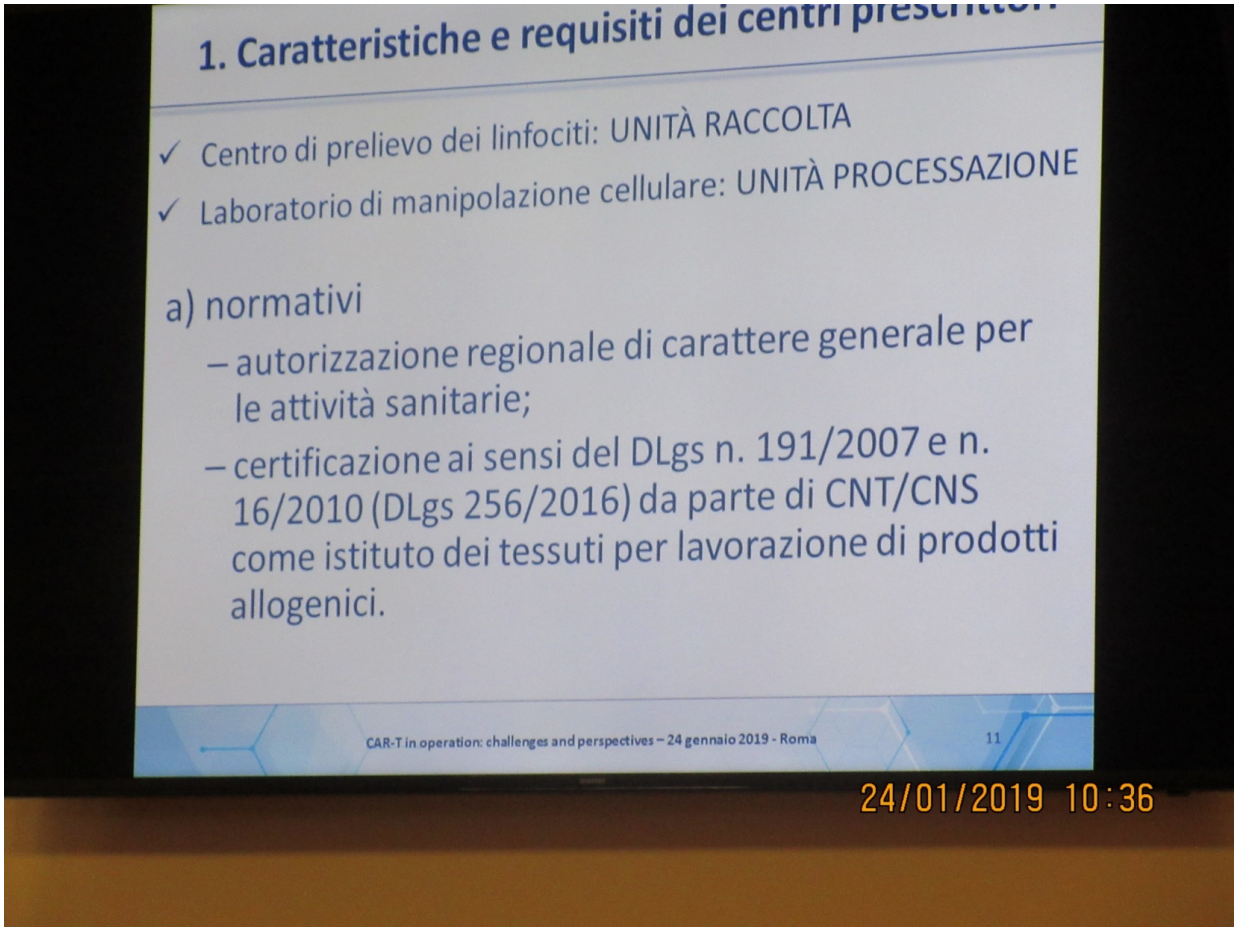
24/01/2019 10:23

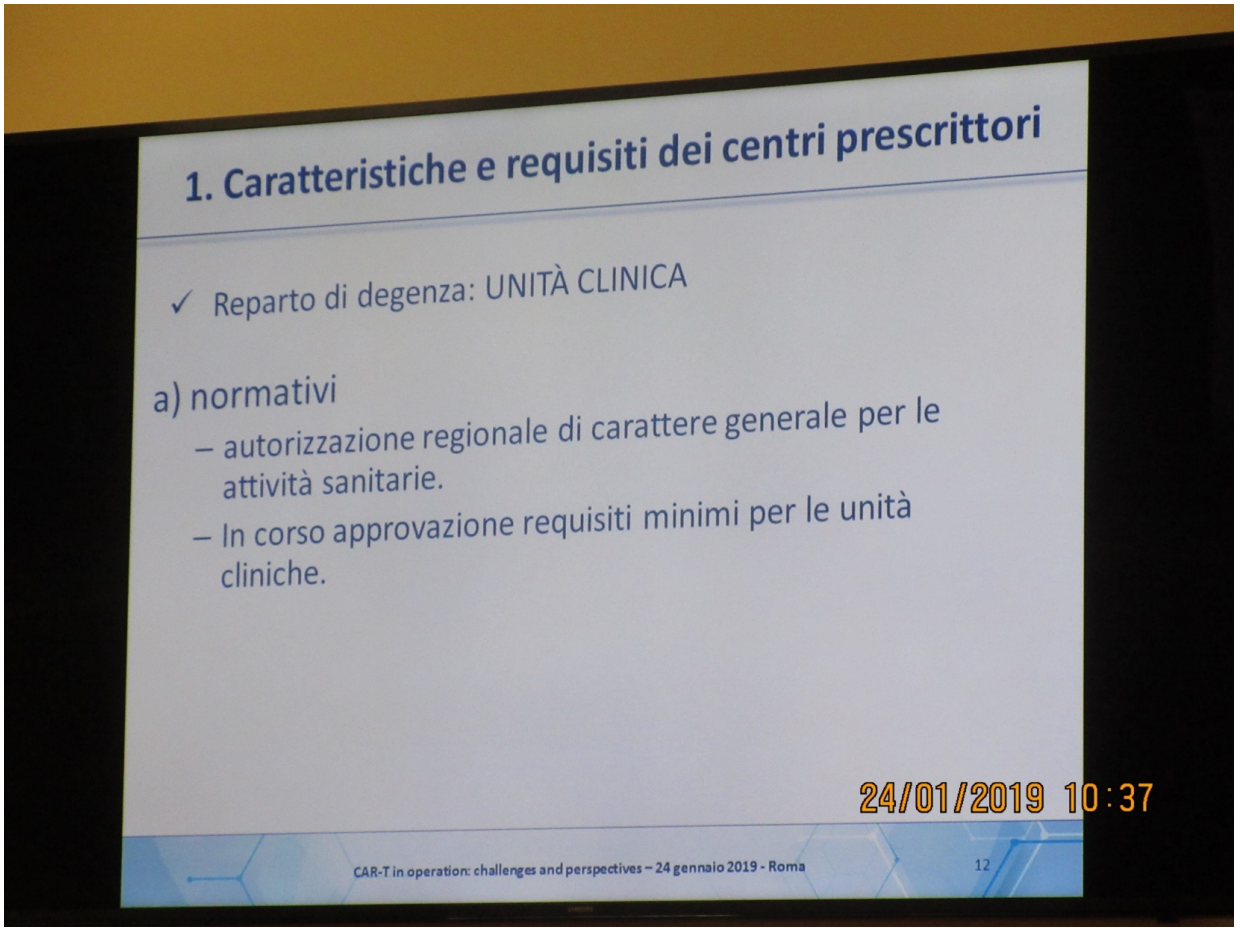
WORKSHOP
CAR-T in operation
Challenges and Perspectives
Caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori
Alessandro Nanni Costa
(Centro Nazionale Trapianti)
Roma, 24 gennaio 2019
24/01/2019 10:29

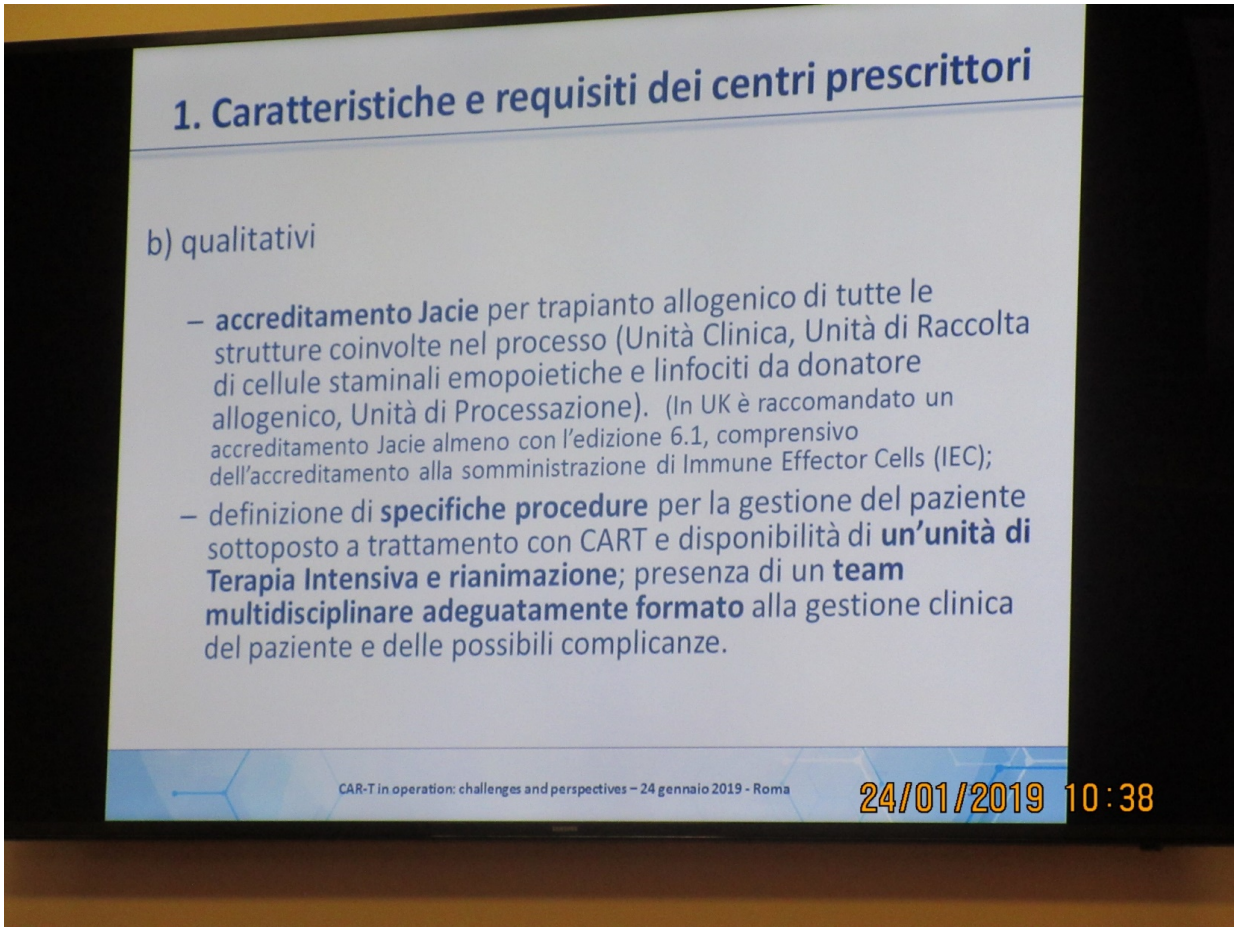

Deve essere garantita:
– la complessità organizzativa richiesta;
– background culturale su trapianto e terapia cellulare;
– esperienza nella gestione di complicanze legate all'infusione di prodotti biologici.
Programma Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche
Unità Clinica
Unità Raccolta BM
Unità Raccolta PB
Unità Processazione
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
6
24/01/2019 10:33


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
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
8

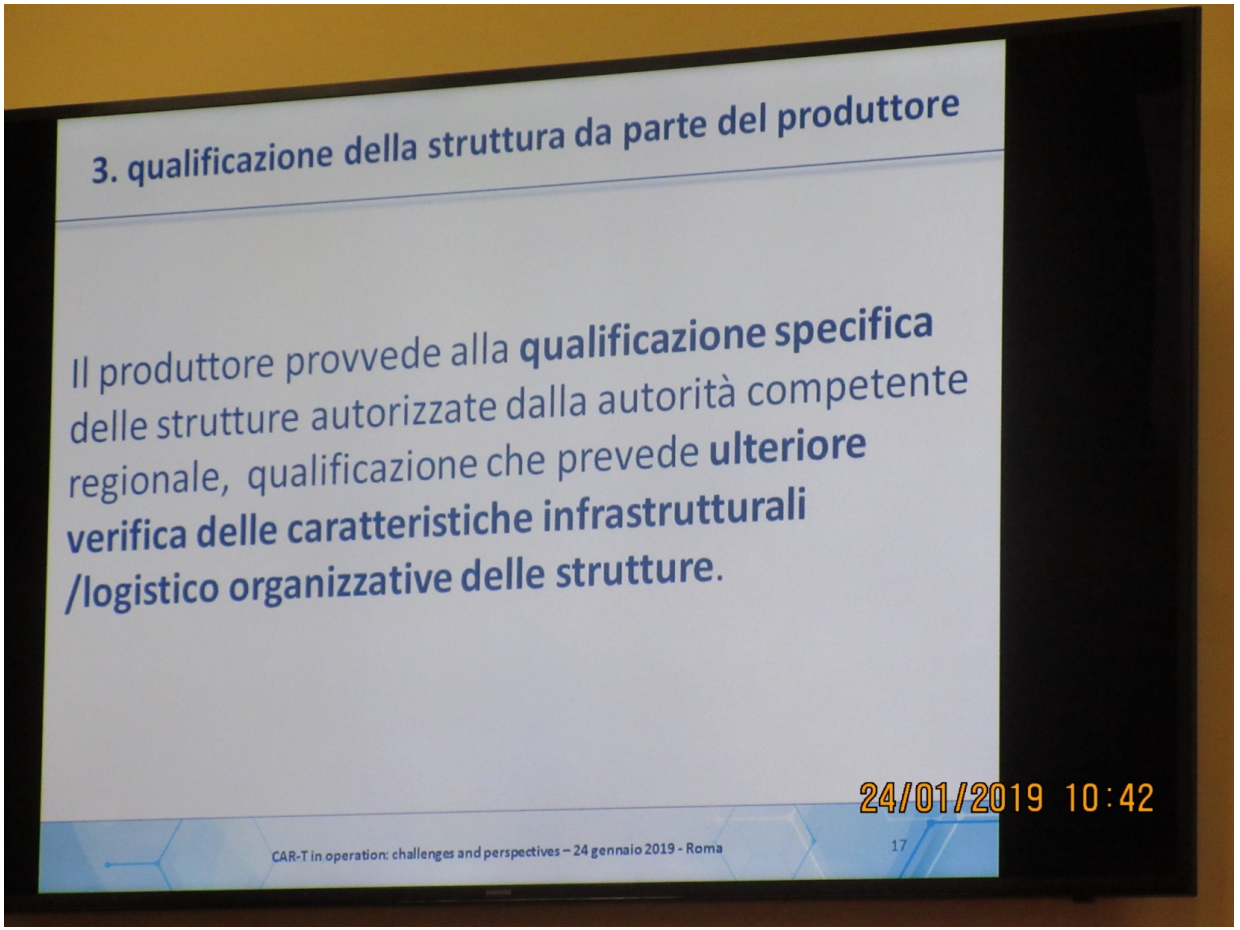

Percorso per l'accreditamento di un centro all'uso delle CART
1. Caratteristiche e requisiti dei centri prescrittori
a) normativi;
b) qualitativi.
a) normativi
✓ Centro di prelievo dei linfociti: UNITÀ RACCOLTA
✓ Laboratorio di manipolazione cellulare: UNITÀ PROCESSAZIONE
✓ Reparto di degenza: UNITÀ CLINICA
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
24/01/2019 10:36


1. Caratteristiche e requisiti dei centri prescritt
✓ 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.
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
11
24/01/2019 10:36


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
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
12


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.
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
24/01/2019 10:38

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
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
15


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
CAR-T in operation: challenges and perspectives – 24 gennaio 2019 - Roma
17

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

Caratteristiche dei centri per accreditamento alla somministrazione CAR-T

Disporre di team medico dedicato (CAR-Team, coordinato da trapiantologi)
Disporre di team infermieristico dedicato
Esperienza in attività trapiantologica

Laboratorio «stem cell» (conta linfociti CD 3)
Sala di criopreservazione

Team aferesi accreditato (JACIE)
(JACIE è l'acronimo di *Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT* ed è stato concepito dalla **Joint Commission ISCT-EBMT (ISCT)** e dalla **European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)**, due enti di natura no profit che sono i punti di riferimento a livello europeo nell'applicazione medica delle staminali)

Farmacista per gestione farmaco (delega alla conservazione in sala criopreservazione)

Specifico training per neurologo
Specifico training per intensivista
Specifico training per infettivologo

Attività ispettiva Regionale
- ✓ training
- ✓ educazionale
- ✓ tracciabilità aferesi e prodotto
- ✓ ICU
- ✓ neurologia

Allegato B

0041282-10/04/2019-AIFA-AIFA_OC-P

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

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;
- 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.

Si rimane a disposizione per ogni ulteriore informazione necessaria.

Il Dirigente
Alessandra Dell'Utri

CTL019 START UP MEETING
AGENDA

OSPEDALE SAN BORTOLO VICENZA
GIOVEDI 23 Maggio 2019
Ore 14:30 - 18:00
Auletta meeting III Piano UOC Ematologia

Basel, November 21th, 2019

Dr. Marco Ruggeri

Ospedale San Bortolo
Vicenza

On behalf of Novartis Pharma AG and Novartis Farma S.p.A , we are very pleased to announce that **Ospedale San Bortolo** in Vicenza has successfully completed the technical, quality and educational program required by EMA to supply **KYMRIAH® (*tisagenlecleucel*).**

Ospedale San Bortolo in Vicenza is now a **EUROPEAN SITE QUALIFIED for KYMRIAH® (*tisagenlecleucel*).**

Ospedale San Bortolo in Vicenza receives the assigned **Center ID: IT K 05.**

The qualification of **Ospedale San Bortolo** in Vicenza for tisagenlecleucel (CTL019) will be valid for any new clinical trial as well as commercial setting including any new indications

We would like to take this opportunity to thank the effort and strong engagement of all the people involved in the Apheresis Unit, Cell Therapy Laboratory, Hospital Pharmacy, and the Clinical Hematology Service leading to the completion of the program,

Best Regards

Valeria Posocco
Cell Therapy Network Manager
Cell & Gene Therapy,
Novartis Oncology Italy

Teuta Kociraj
Cell Therapy Medical Manager
Cell & Gene Therapy
Novartis Oncology Italy

Annamaria Cifariello
Hospital Center Onboarding Manager
Cell & Gene Therapy
Oncology Region EU
Novartis Pharma AG

Antonio Vendramin
Tissue Operations Expert
Apheresis Operations
Europe – NTO Novartis Pharma AG

MAPPA PERCORSO CLINICO - AMMINISTRATIVO CAR-T

FASE 0 - 1

UU.OO.CC. Ematologia della Regione Veneto individuano pazienti da arruolare

Pazienti sono arruolabili?

NO → STOP

YES

U.O.G. Ematologia - TAB 1

Prescrive delle Prest Amb per valutare la condizione di salute del pz.
Condizione FAVOREVOLE?

NO → STOP

YES

U.O.G. Ematologia - TAB 2

Prescrive delle Prest Amb per valutare l'idoneità alla procedura aferetica.
PZ IDONEO?

NO → STOP

YES

U.O.3. Aferesi Terapeutica - TAB 3

Procedura di Aferesi

Complicazioni?

NO

U.O.S. Aferesi Terapeutica - TAB 4

Regime Ambulatoriale

YES

U.O.C. EMATOLOGIA - TAB 5

Regime Ambulatoriale

Il Campione è pronto per essere criopreservato

Quale Azienda?

U.O.C. Laboratorio Ematologia - TAB 6

Conteggio CD3, CD4 e CD8

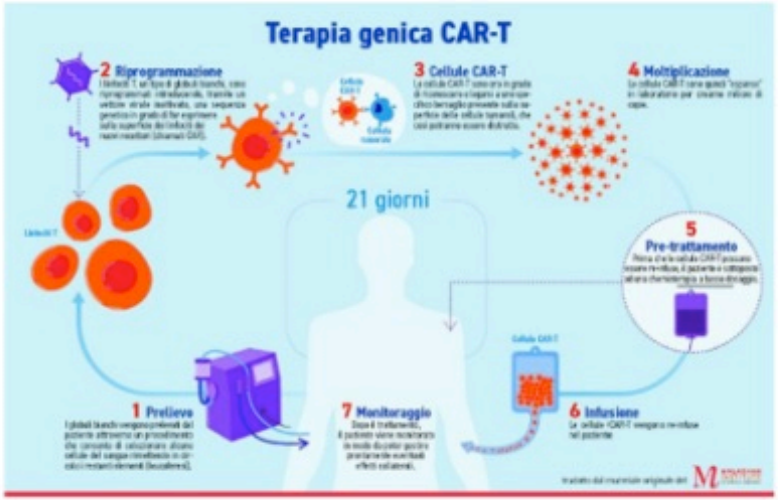
U.O.C. Microbiologia - TAB 7

Verifica la sterilità del campione

U.O.C. Medicina Trasfusionale - TAB 7

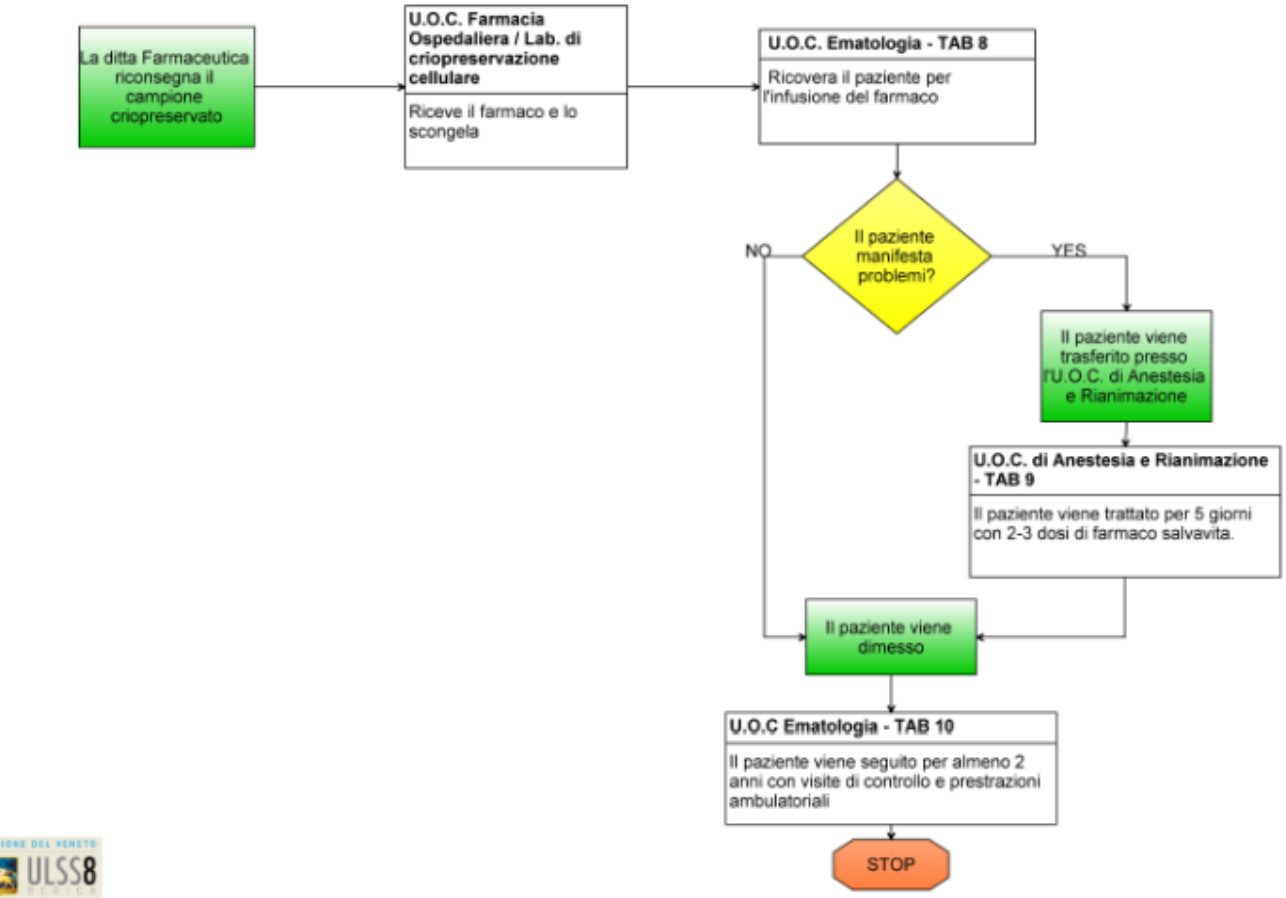
Criopreservazione

La ditta Farmaceutica preleva il campione



MAPPA PERCORSO CLINICO - AMMINISTRATIVO CAR-T

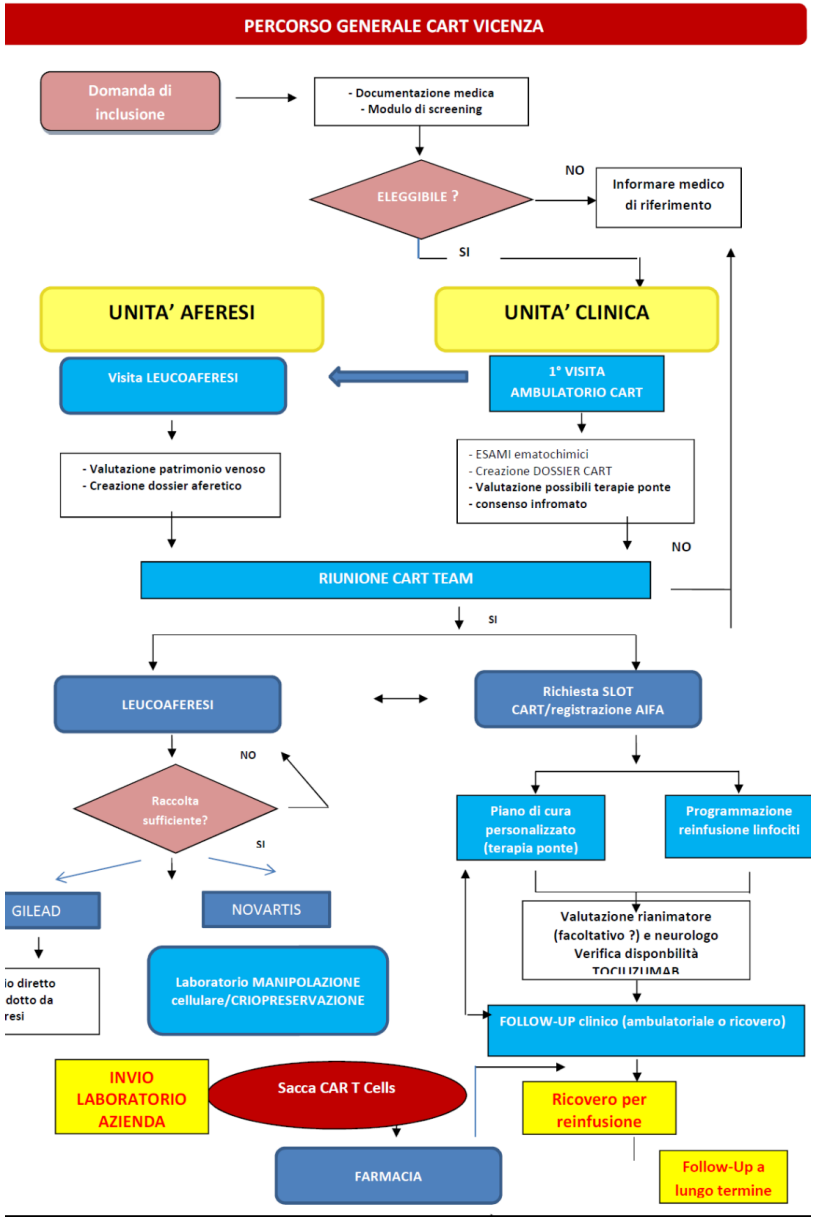
FASE 2 - 3



Procedura	Regime	CVP	Importo da CVP
VISITA EMATOLOGICA DI CONTROLLO	ambulatoriale	89.01_13	€ 14,25
TOMOSCINTIGRAFIA GLOBALE CORPOREA (PET)	ambulatoriale	92.18.6_0	€ 1158,6
CT A COMPLETAMENTO DELLA PET	ambulatoriale	92.18.9_0	€ 152,9
RM ENCEFALO E TRONCO ENCEFALICO	ambulatoriale	88.91.1_2	€ 240,1
ES. ISTOPATOLOGICO NAS DA AGOBIOPSIA DI ORGANO/TESSUTO SUPERFICIALE O PROFONDO Per ciascun campione	ambulatoriale	91.49.4_0	€ 12,50
AGOBIOPSIA DEL MIDOLLO OSSEO	ambulatoriale	41.31_0	€ 37,70
ES. ISTOCITOPATOLOGICO DA BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE Per ciascun campione	ambulatoriale	91.47.5_0	€ 70,30
Totale Importo			€ 1.686,35

Procedura	Regime	CVP	Importo da CVP
MARKER DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE patologia tumorale (sospetto tumore primitivo emolinfoproliferativo o sospetta celiachia) Per ciascun marcatore/anticoropo	ambulatoriale	91.47.A_2	€ 14,40
MARKER DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE patologia tumorale (sospetto tumore primitivo emolinfoproliferativo o sospetta celiachia) Per ciascun marcatore/anticoropo	ambulatoriale	91.47.A_2	€ 14,40
MARKER DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE patologia tumorale (sospetto tumore primitivo emolinfoproliferativo o sospetta celiachia) Per ciascun marcatore/anticoropo	ambulatoriale	91.47.A_2	€ 14,40
MARKER DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE patologia tumorale (sospetto tumore primitivo emolinfoproliferativo o sospetta celiachia) Per ciascun marcatore/anticoropo	ambulatoriale	91.47.A_2	€ 14,40
EMOCROMO (Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.)	ambulatoriale	90.62.2_2	€ 4,10
Totale			**€ 61,70**

Fase	Tabella	Descrizione	Valore	Note
Fase 0 - 1	TAB 1	Valutazione generale del paziente	€ 1.686,35	
	TAB 2	Valutazione per idoneità del pz alla aferesi	€ 480,20	
	TAB 3	Analisi e prestazioni PRE-AFERESI	€ 240,90	
	TAB 4-5	Procedura di AFERESI in regime ambulatoriale	€ 355,15	
	TAB 6 - 7	POST AFERESI	€ 587,70	Solo per Novartis
		Totale Fase 0 - 1	**€ 3.350,30**	
Fase 2 – 3 – 4 – 5 - 6	TAB 8	Ricovero per TRATTAMENTO	€ 39.758,72	
	TAB 9	Farmaco salvavita (3 dosi)	€ 4.911,42	
		Totale Fase 2 – 3 – 4 – 5 – 6	**€ 44.670,14**	
Fase 7	TAB 10	Monitoraggio follow-up	€ 13.398,60	
		Totale Fase 7	**€ 13.398,60**	
TOTALE			**€ 61.419,04**	


PERCORSO GENERALE CART VICENZA
Domanda di inclusione
- Documentazione medica
- Modulo di screening
ELEGGIBILE ?
NO
Informare medico di riferimento
SI
UNITA' AFERESI
UNITA' CLINICA
Visita LEUCOAFERESI
1° VISITA AMBULATORIO CART
- Valutazione patrimonio venoso
- Creazione dossier aferetico
- ESAMI ematochimici
- Creazione DOSSIER CART
- Valutazione possibili terapie ponte
- consenso infromato
NO
RIUNIONE CART TEAM
SI
LEUCOAFERESI
Richiesta SLOT CART/registrazione AIFA
NO
Raccolta sufficiente?
SI
Piano di cura personalizzato (terapia ponte)
Programmazione reinfusione linfociti
GILEAD
NOVARTIS
Valutazione rianimatore (facoltativo ?) e neurologo
Verifica disponbilità
Laboratorio MANIPOLAZIONE cellulare/CRIOPRESERVAZIONE
FOLLOW-UP clinico (ambulatoriale o ricovero)
INVIO LABORATORIO AZIENDA
Sacca CAR T Cells
Ricovero per reinfusione
FARMACIA
Follow-Up a lungo termine

IO_EMA xy CRITERI DI INCLUSIONE PER TERAPIA CON CAR-T

Attività	Qualifica	Firma
Redazione		
Verifica		
Approvazione		

INDICE

INTRODUZIONE 1
INDICAZIONI SPECIFICHE / CRITERI DI INCLUSIONE 2
CRITERI DI ESCLUSIONE 2
LIMITAZIONI LEGATE AI TRATTAMENTI PRECEDENTI 5

INTRODUZIONE

La terapia con CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) è una terapia cellulare di nuova concezione. Le cellule, prelevate generalmente dal paziente, vengono modificate per diventare CAR-T presso i laboratori di ditte specializzate, secondo procedure specifiche per ciascuna ditta. Inoltre ciascuna ditta ha testato e validato le proprie CAR-T in studi clinici diversi. Pertanto possono esistere indicazioni e controindicazioni diverse per ciascuna CAR-T utilizzata.
Recentemente l'AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco) ha approvato l'uso di una di tali preparazioni, diretta contro l'antigene CD19:

- KYMRIAH (Tisagenlecleucel) della Ditta Novartis

ed è in corso di approvazione un'altra preparazione, sempre contro l'antigene CD19, denominata:

- YESCARTA (Axicabtagene ciloleucel) della Ditta Kite Pharma (Gilead).

Vengono di seguito riportati i criteri di inclusione e di esclusione per rendere idoneo un paziente, almeno in linea generale, alla terapia con CAR-T. Un paziente che non rientrasse in questi criteri non può essere proposto e considerato eleggibile per tale terapia.

I criteri sopra elencati potranno subire modifiche in base all'evoluzione clinica dell'utilizzo delle due preparazioni attualmente in commercio e potrebbero non essere applicabili a nuove preparazioni di CAR-T che venissero in futuro autorizzate.

Servizio Sanitario Nazionale - Regione Veneto
AZIENDA ULSS N. 8 BERICA
Ospedale San Bortolo - Vicenza

Unità Operativa di Ematologia
Direttore: Dott. Marco Ruggeri

REGIONE DEL VENETO ULSS8 BERICA

MO_EMA xy SCREENING CANDIDATO TERAPIA CON CAR-T

Centro proponente_____

Medico di riferimento _____

Email _____ telefono _____

Paziente:
cognome e nome _____

data di nascita _____ peso_____altezza _____ P.S. Karnovsky _____

Per paziente con diagnosi di **LINFOMA**		SI	NO
Diagnosi	DLBCL, refrattario o recidivato	☐	☐
	PMBL, refrattario o recidivato	☐	☐
	FL trasformato, refrattario o recidivato	☐	☐
Parametri ematologici	neutrofili ≥ 1.000/µL	☐	☐
	piastrine ≥ 75.000/µL	☐	☐
	linfociti ≥ 300/µL	☐	☐
Funzionalità renale	clearance creatinina > 60ml/min (Cockcroft)	☐	☐
Funzionalità epatica	ALT/AST ≤ 2.5 volte il limite superiore normale	☐	☐
	bilirubina totale < 1.5mg/dl	☐	☐
Funzionalità cardiaca	FE ≥ 50%	☐	☐
	versamento pericardico	☐	☐
	alterazioni ECG clinicamente significative	☐	☐
Funzionalità polmonare	versamento pleurico	☐	☐
	saturazione O2 > 92% in aria ambiente	☐	☐
Infezioni	in atto	☐	☐
	positività per HBV	☐	☐
	positività per HCV	☐	☐
	positività per HIV	☐	☐
Valutazione SNC	eseguita MRI cerebrale	☐	☐
	eseguito esame liquor (se vi sono indicazioni)	☐	☐
	interessamento cerebrale del linfoma	☐	☐
Storia clinica di altre patologie	tumore: tipo quando	☐	☐
	malattie auto-immuni	☐	☐
	malattia neurologica	☐	☐
	altro (specificare a parte)		
Precedenti linee di trattamento	1° linea: ciclo data		
	2° linea: ciclo data		
	3° linea: ciclo data		
	4° linea: ciclo data		
	5° linea: ciclo data		
	altre: ciclo (eventualmente specificare a parte)		

	Servizio Sanitario Nazionale - Regione Veneto AZIENDA ULSS N. 8 BERICA Ospedale San Bortolo - Vicenza **Unità Operativa di Ematologia** Direttore: Dott. Marco Ruggeri	REGIONE DEL VENETO ULSS8 BERICA

MO_EMA xy SCREENING CANDIDATO TERAPIA CON CAR-T

Per paziente con diagnosi di **LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA**		SI	NO
Diagnosi	B-ALL refrattaria	☐	☐
	B-ALL recidivata > 4 mesi dopo trapianto	☐	☐
	B-ALL in 2^ o successiva recidiva	☐	☐
	ALL CD19 negativa	☐	☐
Parametri ematologici	neutrofili ≥ 1.000/µL	☐	☐
	piastrine ≥ 75.000/µL	☐	☐
	linfociti ≥ 300/µL	☐	☐
Funzionalità renale	clearance creatinina > 60ml/min (Cockcroft)	☐	☐
Funzionalità epatica	ALT/AST ≤ 2.5 volte il limite superiore normale	☐	☐
	bilirubina totale < 1.5mg/dl	☐	☐
Funzionalità cardiaca	FE ≥ 50%	☐	☐
	versamento pericardico	☐	☐
	alterazioni ECG clinicamente significative	☐	☐
Funzionalità polmonare	versamento pleurico	☐	☐
	saturazione O2 > 92% in aria ambiente	☐	☐
Infezioni	in atto	☐	☐
	positività per HBV	☐	☐
	positività per HCV	☐	☐
	positività per HIV	☐	☐
Valutazione SNC	eseguita MRI cerebrale	☐	☐
	eseguito esame liquor (se vi sono indicazioni)	☐	☐
	interessamento cerebrale della leucemia	☐	☐
Storia clinica di altre patologie	tumore: tipo quando	☐	☐
	malattie auto-immuni	☐	☐
	malattia neurologica	☐	☐
	altro (specificare a parte)		
Precedenti linee di trattamento	1° linea: ciclo data		
	2° linea: ciclo data		
	3° linea: ciclo data		
	4° linea: ciclo data		
	5° linea: ciclo data		
	altre: ciclo (eventualmente specificare a parte)		

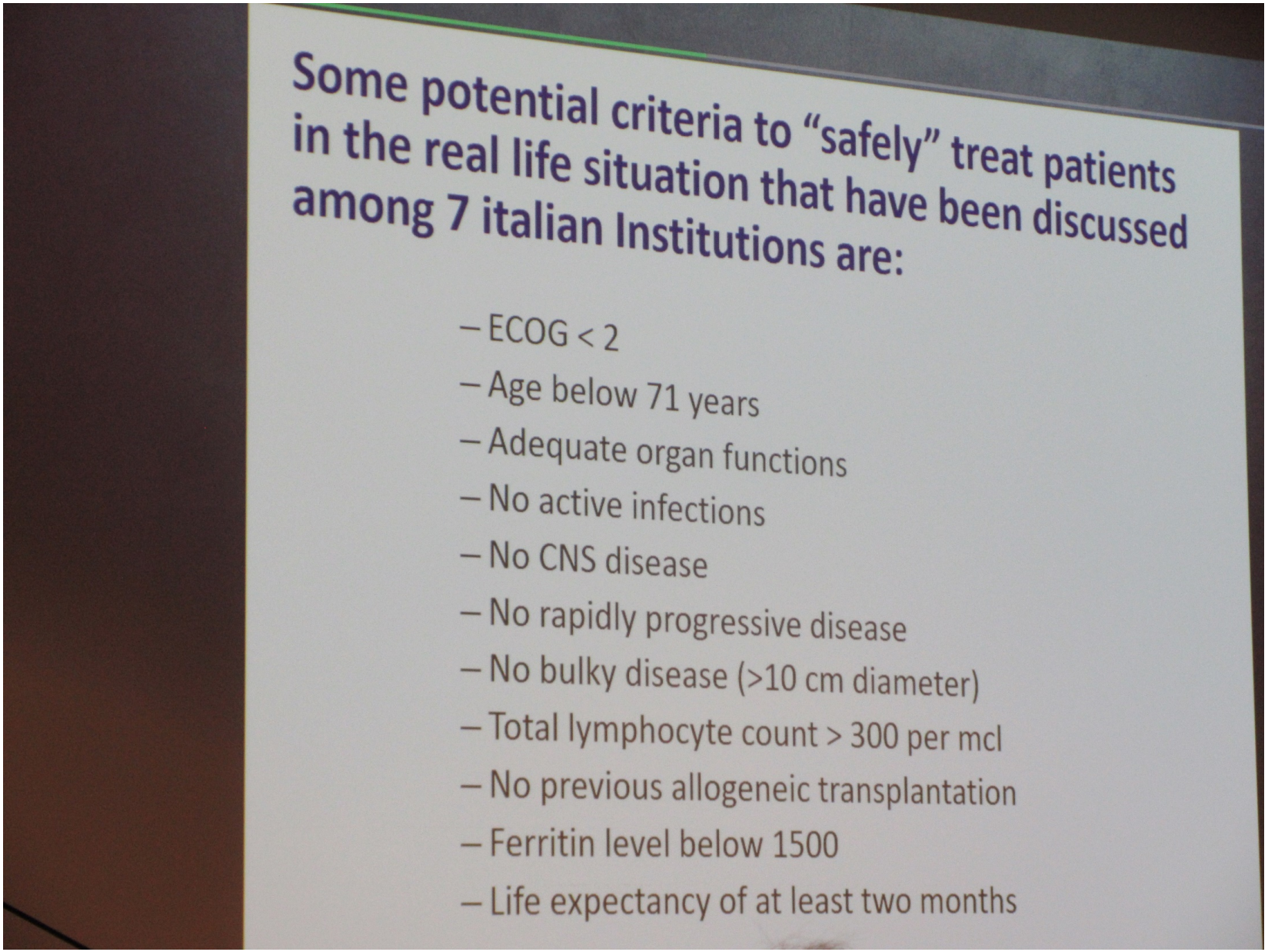
Note: _____

_____

_____

_____

Per una valutazione più completa fare riferimento ai "Criteri di inclusione per terapia


Some potential criteria to "safely" treat patients in the real life situation that have been discussed among 7 italian Institutions are:
– ECOG < 2
– Age below 71 years
– Adequate organ functions
– No active infections
– No CNS disease
– No rapidly progressive disease
– No bulky disease (>10 cm diameter)
– Total lymphocyte count > 300 per mcl
– No previous allogeneic transplantation
– Ferritin level below 1500
– Life expectancy of at least two months

From www.bloodjournal.org For personal use only.

blood®
Review Series

EMERGING IMMUNOTHERAPIES FOR HEMATOLOGIC DISEASES

Chimeric antigen receptor–modified T cells: CD19 and the road beyond

Alexander I. Salter,[1,2] Margot J. Pont,[1] and Stanley R. Riddell[1,2]

- The genetic modification of T cells to target cancer represents a disruptive new approach to therapy that is now approved for advanced B-cell malignancies
- Ongoing studies of primary and adaptive resistance mechanisms that prevent complete tumor eradication should provide direction for improving outcomes.
- The cost and complexity of manufacturing CAR T cells are significant barriers to general use and, until solved, will complicate the evaluation of CAR T cells earlier in therapeutic regimens
- Future studies comparing CAR T cells with standard therapies will be imperative in B-cell malignancies to determine potential benefits and disadvantages of cell-based therapy
- Fundamental advances in T-cell biology, synthetic receptor design, and signaling have the potential to overcome current obstacles and provide the next generation of genetically engineered cellular therapies.