

44°

CONVEGNO NAZIONALE
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | Palacongressi, 3-5 maggio 2022



Ruolo del Servizio Trasfusionale nelle terapie cellulari avanzate

Mariateresa Pugliano

S.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Milano

La sottoscritta, MARIATERESA PUGLIANO in qualità di Relatore dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

TERAPIE CELLULARI – definizione

Trattamenti basati sull'utilizzo di cellule (autologhe o allogeniche) che vengono **manipolate** per modificare le loro caratteristiche biologiche e «sostituiscono» quelle originarie, acquisendo così una funzione terapeutica

Accreditamento



**CENTRO
NAZIONALE
CANCER**



ANFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

CELLULAR THERAPY

Product Collection, Processing, and Administration

SEVENTH EDITION 7.0



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

TERAPIE CELLULARI

REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 –
Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

1. Prodotti cellulari del sangue
2. Terapie cellulari «convenzionali»
3. Terapie cellulari avanzate

1. Prodotti cellulari del sangue

Prodotti derivati dalla **manipolazione** del sangue impiegati per la trasfusione di sangue, per il trapianto di midollo e per l'utilizzo di staminali isolate dal cordone ombelicale.

Processo di lavorazione comune: prelievo dal donatore, conservazione in centri trasfusionali o in banche di tessuti, e trapianto nel ricevente.

Non sottoposti a manipolazioni rilevanti (la centrifugazione e l'irradiazione non sono considerati manipolazioni rilevanti)

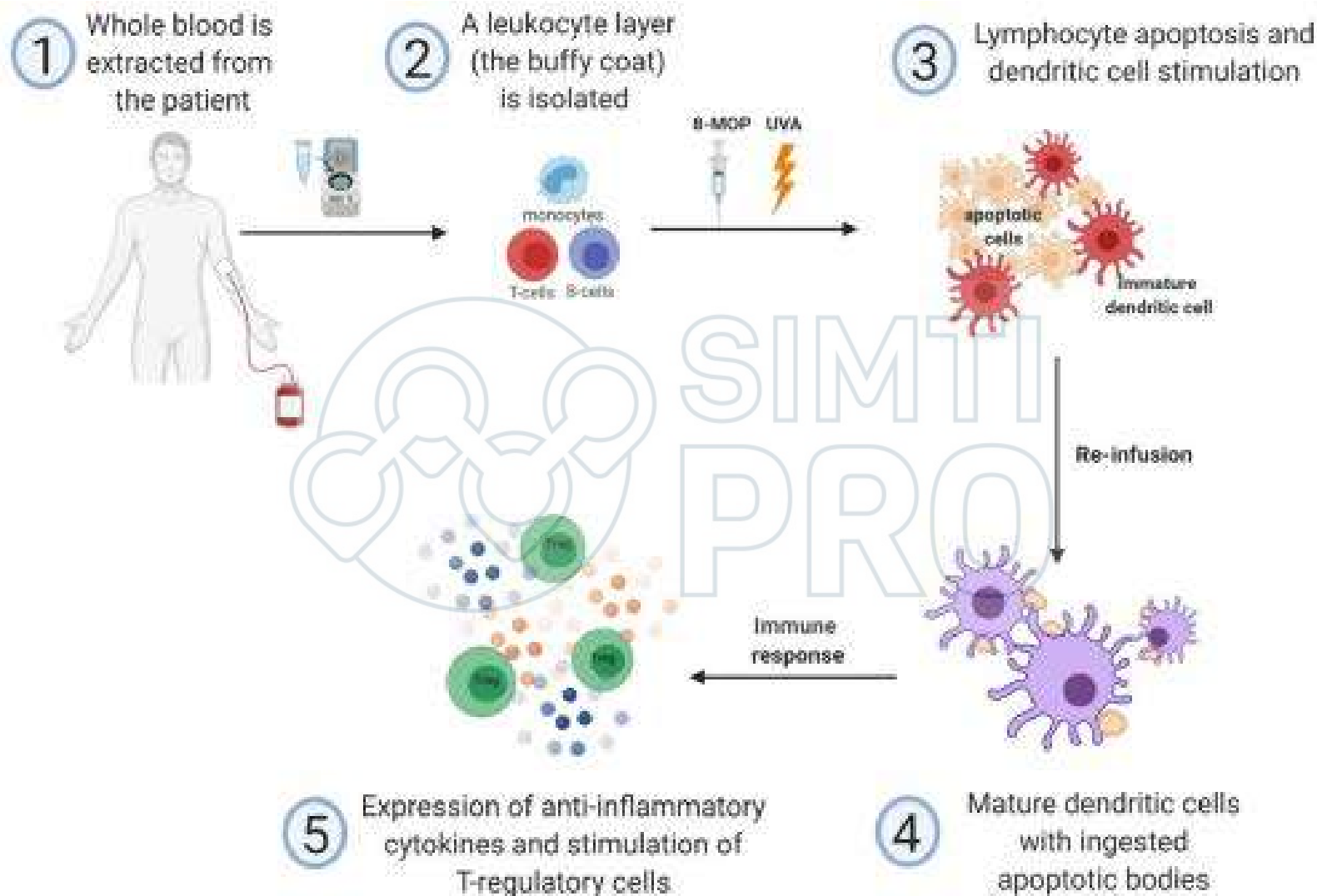
2. Terapie cellulari convenzionali

Trattamento che consiste nell'utilizzo di cellule del sangue che vengono **significativamente manipolate** per **modificare le loro caratteristiche biologiche** e «sostituiscono» quelle originarie svolgendo una funzione terapeutica.

Fotochemioterapia extracorporea (ECP)

- 1° utilizzo: 1988 per cTCL
- 1992: trattamento del rigetto di trapianto di cuore
- 1995: trattamento della cGvHD

Fotochemioterapia extracorporea



Slomovich S., Clinical Transplantation. 2021

La nostra esperienza ECP

ECP	GvHD		Rigetto cuore		Totale procedure
	n° pazienti	n° procedure	n° pazienti	n° procedure	
2019	11	181	-	-	181
2020	11	237	-	-	237
2021	9	241	3	22	263

3. Terapie cellulari avanzate

Tutti i prodotti di terapia cellulare avanzata sono dal punto di vista giuridico e regolatorio dei **prodotti medicinali**, disciplinati da un emendamento alla Direttiva sui farmaci (N. 1394/2007).

USO NON OMOLOGO

L'uso non omologo, anche se eseguito nello stesso paziente, ovvero il paziente è donatore e ricevente allo stesso tempo, è considerato terapia avanzata.

GRADO DI MANIPOLAZIONE

un prodotto a base di cellule sottoposte ad una **manipolazione rilevante** o impiegate nel ricevente per funzioni che non sono le stesse che aveva nel donatore, sono prodotti di **ingegneria tissutale**, ovvero rientrano nei medicinali per le terapie avanzate.

REGOLAMENTO CE N. 1394/2007

TERAPIE CELLULARI AVANZATE

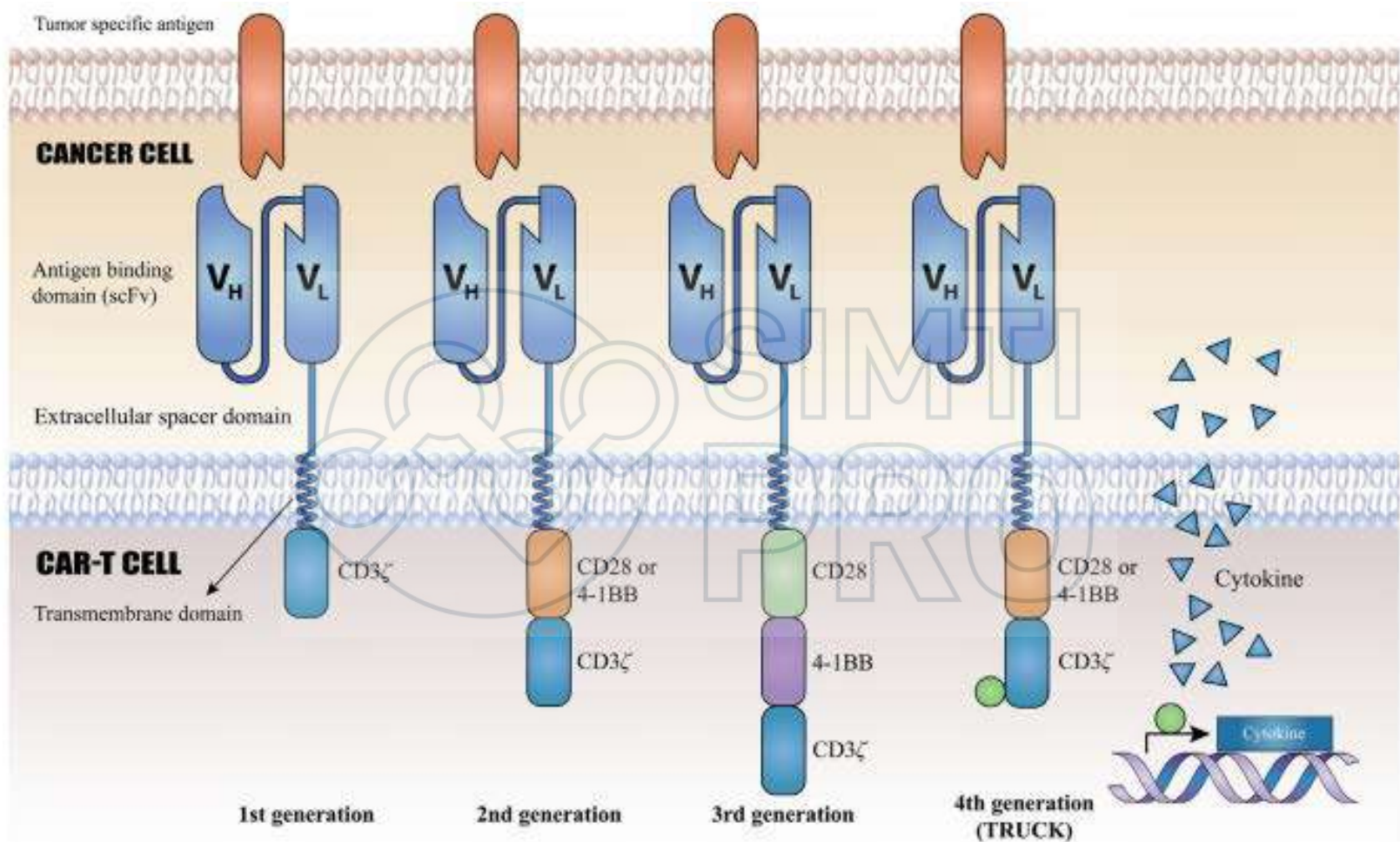
Medicinali di terapia genica: contengono un acido nucleico ricombinante in grado di indurre un effetto terapeutico. I medicinali di terapia genica permettono di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica.

Medicinali di terapia cellulare somatica: contengono cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo rilevante così da modificarne le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o che non sono destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni originarie nell'organismo. Le cellule o i tessuti possono essere di origine autologa, allogenica o xenogenica.

Medicinali di ingegneria tissutale: contengono cellule o tessuti che sono stati sottoposti ad una rilevante manipolazione e non destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni originarie nell'organismo.

Medicinali per terapie avanzate combinate : contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale a base di cellule o tessuti.

CAR-T



Axi-cel
Tisa-cel

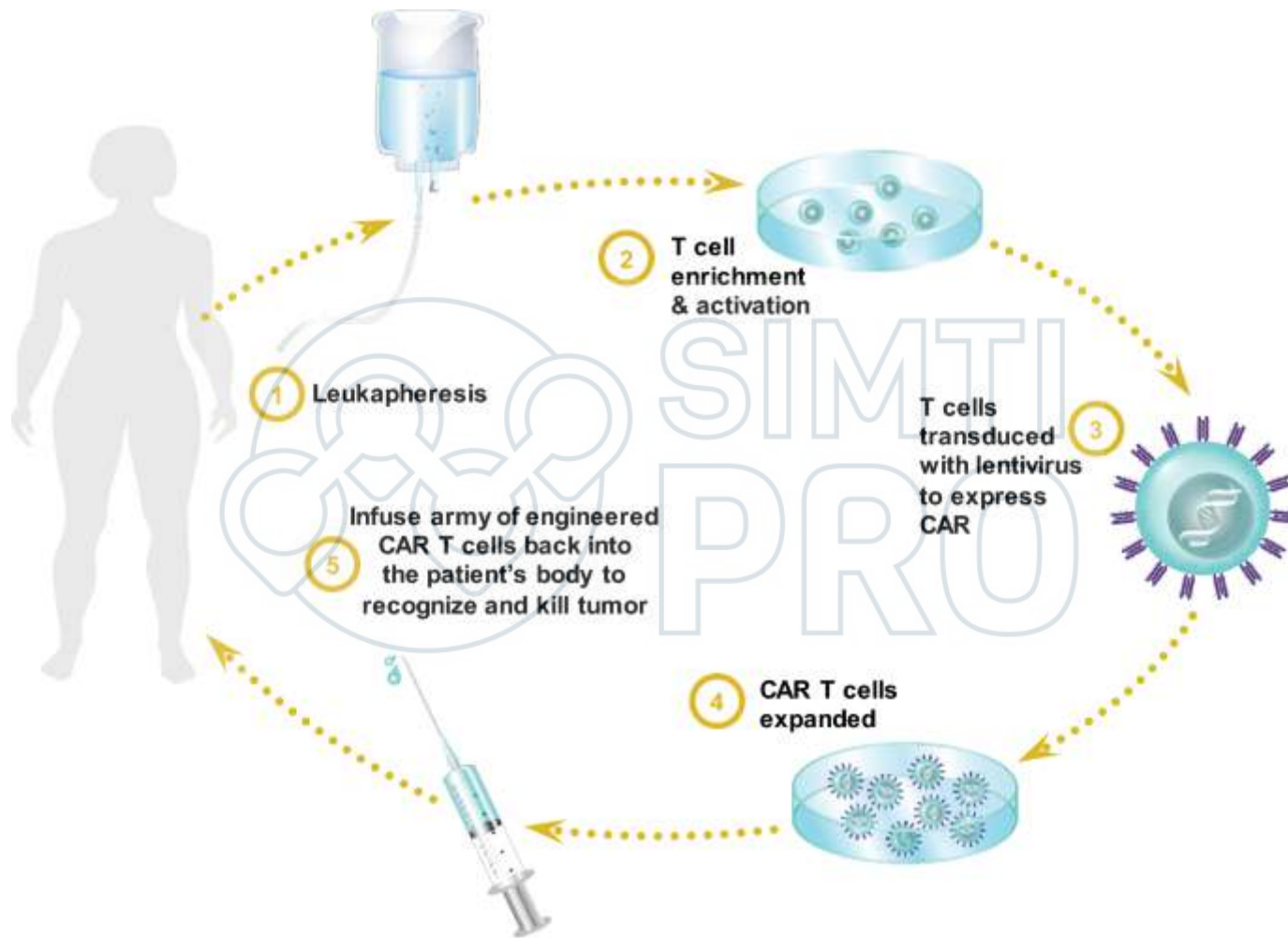
adapted from Masoumi J. 2021

Terapie cellulari – CAR-T

Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP

Il Regolamento ha stabilito che un prodotto a base di cellule o tessuti che sono stati **manipolati in modo rilevante** così da modificarne le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali o che **non sono destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni originarie nell'organismo** sono prodotti di ingegneria tissutale, ovvero rientrano nei medicinali.

CAR-T



adapted from Lundh S., 2020

TERAPIE CELLULARI AVANZATE

Più di 2000 terapie cellulari avanzate presenti nelle linee di sviluppo delle diverse aziende farmaceutiche (+28% rispetto al 2020)

CAR-T: 299 nuove terapie sperimentali per CAR-T (+35% rispetto al 2020)

Il Centro Trasfusionale

In Italia, i centri 'hub' autorizzati all'erogazione delle CAR-T sono selezionati dalle Regioni sulla base di criteri stabiliti dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA):

- Certificazione del **Centro Nazionale Trapianti** in accordo con le direttive EU;
- Accredimento **JACIE** per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
- Presenza di un **team multidisciplinare** adeguatamente formato per la gestione dei pazienti candidati a terapia con CAR-T e delle complicanze legate alla reinfusione.
- Disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione;

Agreement e certificazione da parte delle aziende produttrici di cellule CAR-T dopo processo di AUDITING



Autorizzazione alla produzione di linfociti destinati alla
manifattura di CAR-T cells

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Terapie_CAR-T.pdf

Il Centro Trasfusionale

Onco-ematologia



Valutazione multidisciplinare

CAR T - team



immunoematologi

neurologi

cardiologi

anestesisti



- Comorbidity and specialist evaluations *CAR-T team*
- Pharmacological therapy (stopping rules & wash out)
- Blood tests (# lymphocytes, plt, Hb, coagulation, electrolytes, renal fx)
- Lymphocyte subpopulations (# CD3)
- Serologies and NAT (HIV, HBV, HCV, HTLV, Treponema)
- Suitability of peripheral venous accesses (necessity CVC short term?)
- Planning (slot apheresis/slot company)



PRESCRIZIONE

Il compito del Centro Trasfusionale

Produrre linfociti T «potenti»

- Escludere infezioni attive (batteri, funghi, HBV, HCV, HIV, sifilide, HTLV, riattivazioni virali)
- Verificare stopping rules farmaci
- # linfociti tot s.p. $\geq 0.2 \times 10^9/L$
- # CD3 tot s.p. $\geq 0.1 \times 10^9/L$
- # CD3 tot raccolti $\geq 1 \times 10^9/L$
- TNC tot $\geq 2 \times 10^9/L$
- Congelamento lo stesso giorno della raccolta
- EARLY COLLECTION

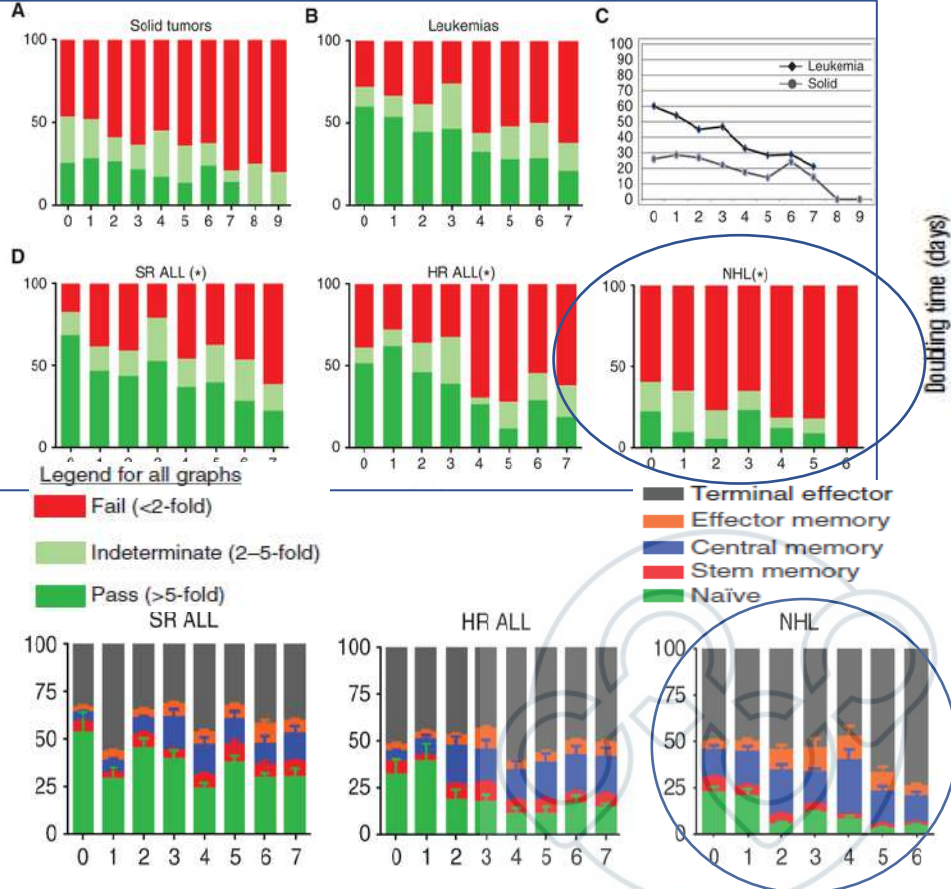
- **Test di sterilità sull'emocomponente prodotto

Sicurezza del paziente

- rischi della circolazione extracorporea (ipoperfusione/ipotensione)
- Reazioni al citrato (ACD-A)
- sospensione ACE-I e β -bloccanti prima della linfocitoaferesi
- sbilanciamento elettrolitico
- Rischio emorragico (# Plt)
- Febbre

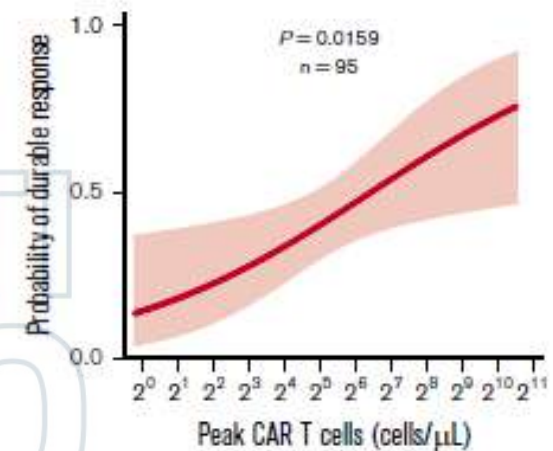
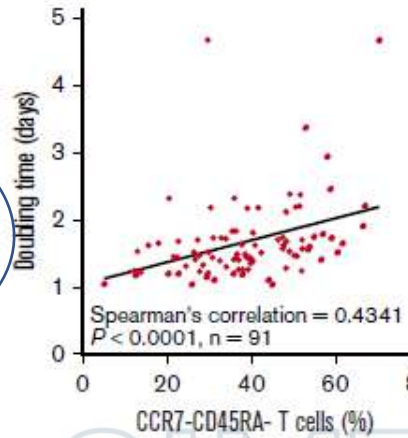
EBMT/JACIE recommendation. Haematologica 2020

EARLY COLLECTION



la maggiorparte dei tumori e caratterizzata da una rapida deplezione delle linee cellulari più indifferenziate dopo la chemioterapia → significativa riduzione della capacità *ex vivo* di espansione

Das RK. Cancer discovery. 2019



La presenza di cellule T naïve nel prodotto linfocitario determina la capacità delle cellule CAR T di espandersi in vivo e influenza la probabilità di risposta clinica

Locke F. et al. Blood advances 2020

Qualità e sicurezza dell'emocomponente

- Verifica periodica delle procedure che riguardano il percorso di cellule staminali e linfociti – accreditamento per trapianto allogenico (**programma trapianto JACIE**)
- Fondamentale presenza del Q&A manager
- Training e formazione continua di tutto il personale coinvolto
- Periodici controlli dell'**efficienza di raccolta** degli strumenti per CSE e linfociti
- Stretto monitoraggio eventi avversi legati alle procedure di aferesi
- Esami di qualificazione biologica e test di sterilità sugli emocomponenti prodotti
- Verifica del processo – audit interni/esterni – azioni correttive

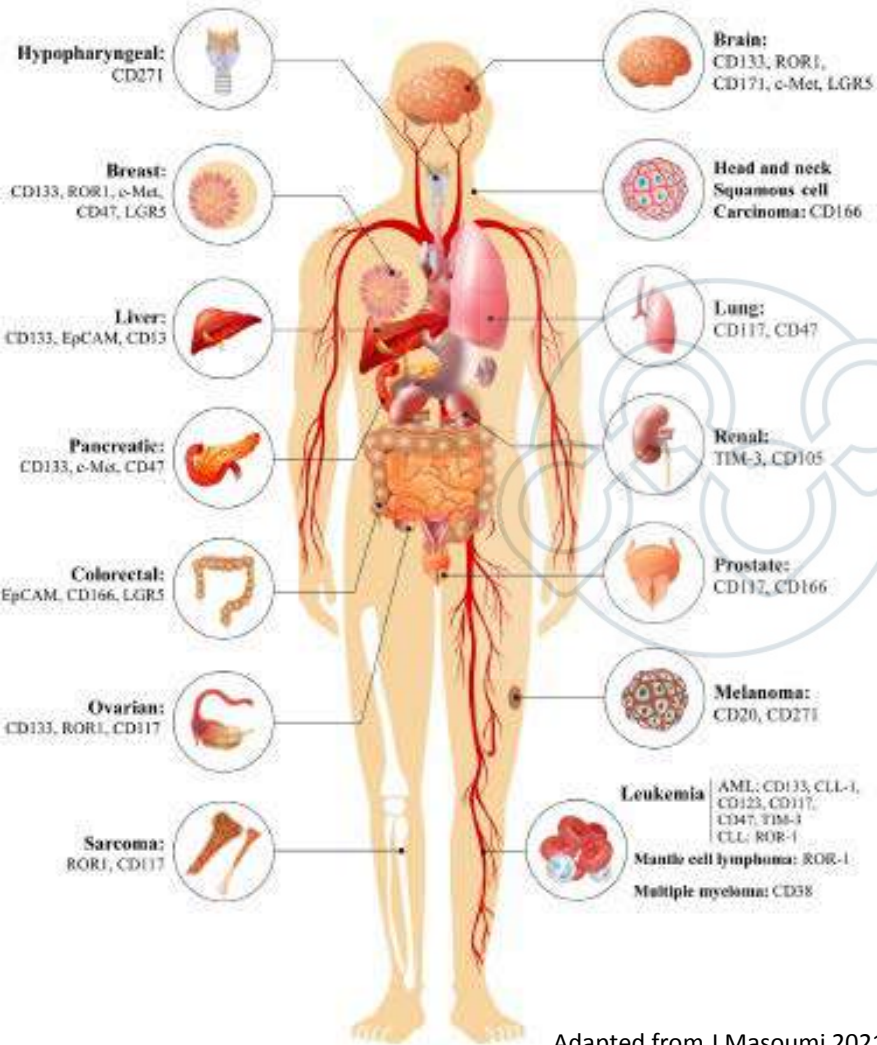
La nostra esperienza CAR-T

CAR-T	n°	MEDIANA	RANGE
Linfocitoaferesi	21		
CD3+ # s.p. (cell/mcL)		915	(22-1995)
CD3+ # TCA (x 10 ⁹)		4	(0.63-9.39)
		MEDIA	DS
CE (%)		60	±2.7

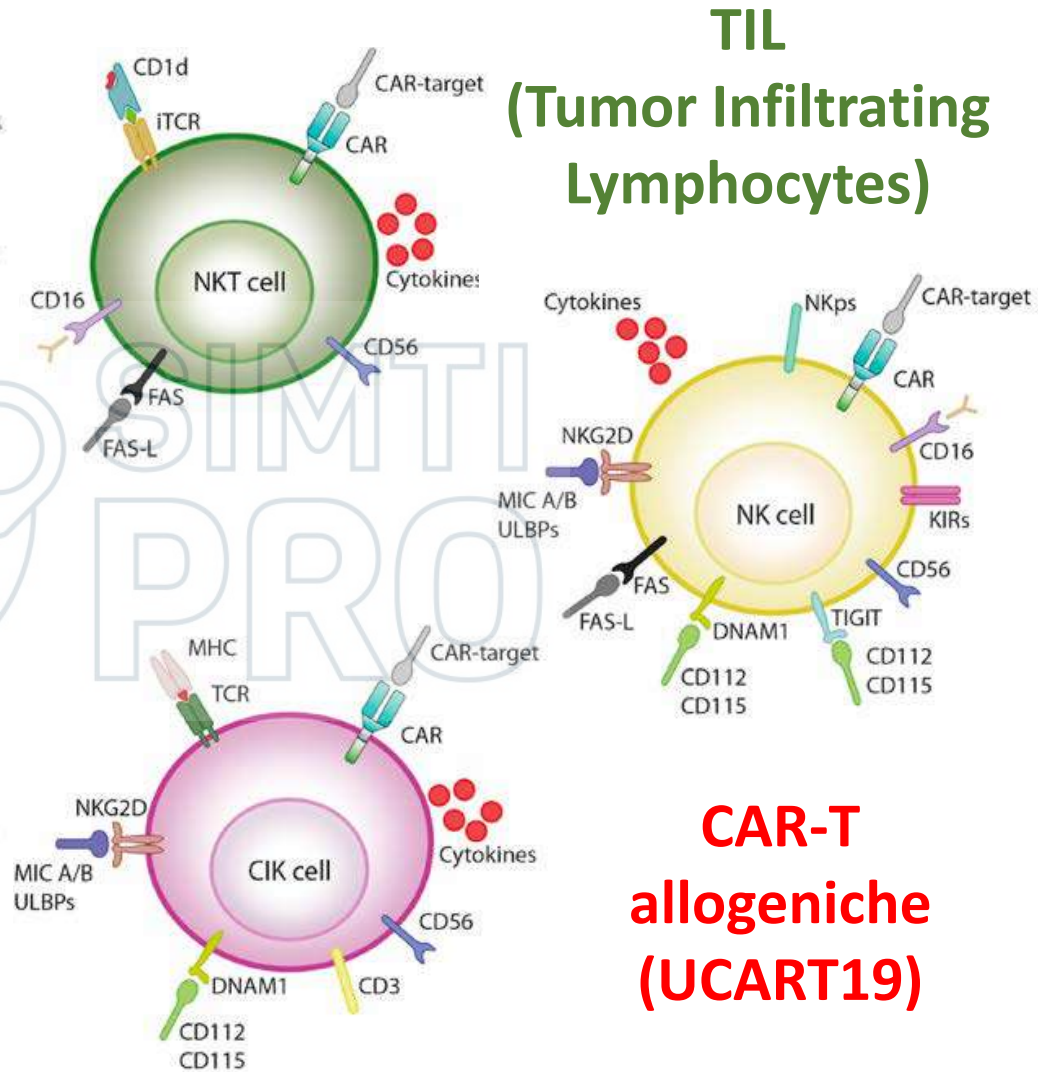
Nessun fallimento di produzione

Il futuro...prossimo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Solid+Tumor&term=CAR+T&cntry=&state=&city=&dist=>







Adapted from J Masoumi 2021



adapted from Rotolo R. 2021

TERAPIE CELLULARI AVANZATE

International non-proprietary name	INDICAZIONE	Anno	Commercializzazione	
			Europa	Italia
Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ geneticamente modificate con un vettore contenente la sequenza di cDNA per l'ADA umana	ADA-SCID nei casi di assenza di donatore consanguineo	Maggio 2016		
tisagenlecleucel	leucemia linfoblastica acuta a cellule B e linfoma diffuso a grandi cellule B	Agosto 2018		
axicabtagene ciloleucel	linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti	Agosto 2018		
Cellule autologhe CD34+ codificanti per il gene della β A-T87Q globina	beta talassemia trasfusione dipendente senza genotipo β^0/β^0 (sopra ai 12 anni)	Maggio 2019		 *
cellule autologhe CD34+ che codificano il gene ARSA	leucodistrofia metacromatica	Dicembre 2020		 *
idecabtagene vicleucel	Mieloma Multiplo	Agosto 2021		
lisocabtagene maraleuce	linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B e linfoma follicolare	Aprile 2022		

Conclusioni

- Necessario distinguere tra prodotti cellulari del sangue, terapie cellulari «convenzionali» e terapie cellulari avanzate
- L'avvento delle terapie cellulari avanzate (CAR-T), equiparate a prodotti farmaceutici e disciplinate da enti regolatori «inusuali» per i CT ha reso indispensabile un rapido adeguamento culturale e agli standard di accreditamento richiesti (CNT, JACIE, CNS, GPG, AIFA)
- Il CT ha la responsabilità di produrre un emocomponente «potente» ed in grado di influenzare la risposta terapeutica
- Possibile incremento della richiesta di produzione di linfociti per cellule CAR nell'ambito delle terapie dei tumori solidi, CAR-NK, CAR-CIK, UCART19
- I CT si trovano e si troveranno sempre di più attori di una straordinaria multidisciplinarietà che apre ad un arricchimento culturale e richiede competenze e professionalità sempre più specifiche

Grazie!

Medici SIMT

Laura Bellio
Roberto Crocchiolo
Irene Cuppari
Chiara Lupo
Anna Maria Mazza
Roberta Monti
Lucio Morabito
Lilian Romero
Elisabetta Volpato

Q&A manager SIMT

Giuliana Lando

Laboratorio citofluorimetria

Anna Ciruolo

Infermieri aferesi

Giovanna Arcopinto
Matteo Ballisai
Simonetta Belotti
Barbara Cianci
Anna De Iaco
Antonio Marcone
Michele Romiti
Chiara Tumminello
Gabriele Antognoni
Orietta Zurma
Giovanna R. Fiore

Direttore

Silvano Rossini