

Sicurezza ed efficacia dell'infusione di CTL anti-leucemia per la prevenzione/trattamento della recidiva leucemica in pazienti ad alto rischio dopo trapianto aploidentico di cellule staminali ematopoietiche

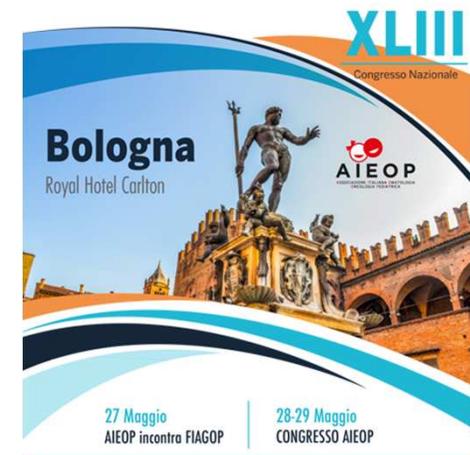
I. Turin, F. Ferulli, M. Tanzi, E. Montini, G. Acquafredda, L. Iozzi, C. Lavarello, G. Giorgiani, P. Comoli, A. Moretta, R. Maccario, G. Basso, F. Locatelli, M. Zecca, D. Montagna



Sistema Socio Sanitario



XLIII Congresso Nazionale AIEOP
Bologna, 27-29 Maggio 2018



TRAPIANTO APLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE E IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA

TRAPIANTO APLOIDENTICO DI CSE

rappresenta una piattaforma ideale per approcci di terapia cellulare



possibilità di raccogliere prodotti cellulari addizionali dallo stesso donatore, che dopo eventuale opportuna manipolazione in vitro, possono essere infuse e migliorare notevolmente gli effetti anti-tumorali e accelerare la ricostituzione immunologica post-trapianto

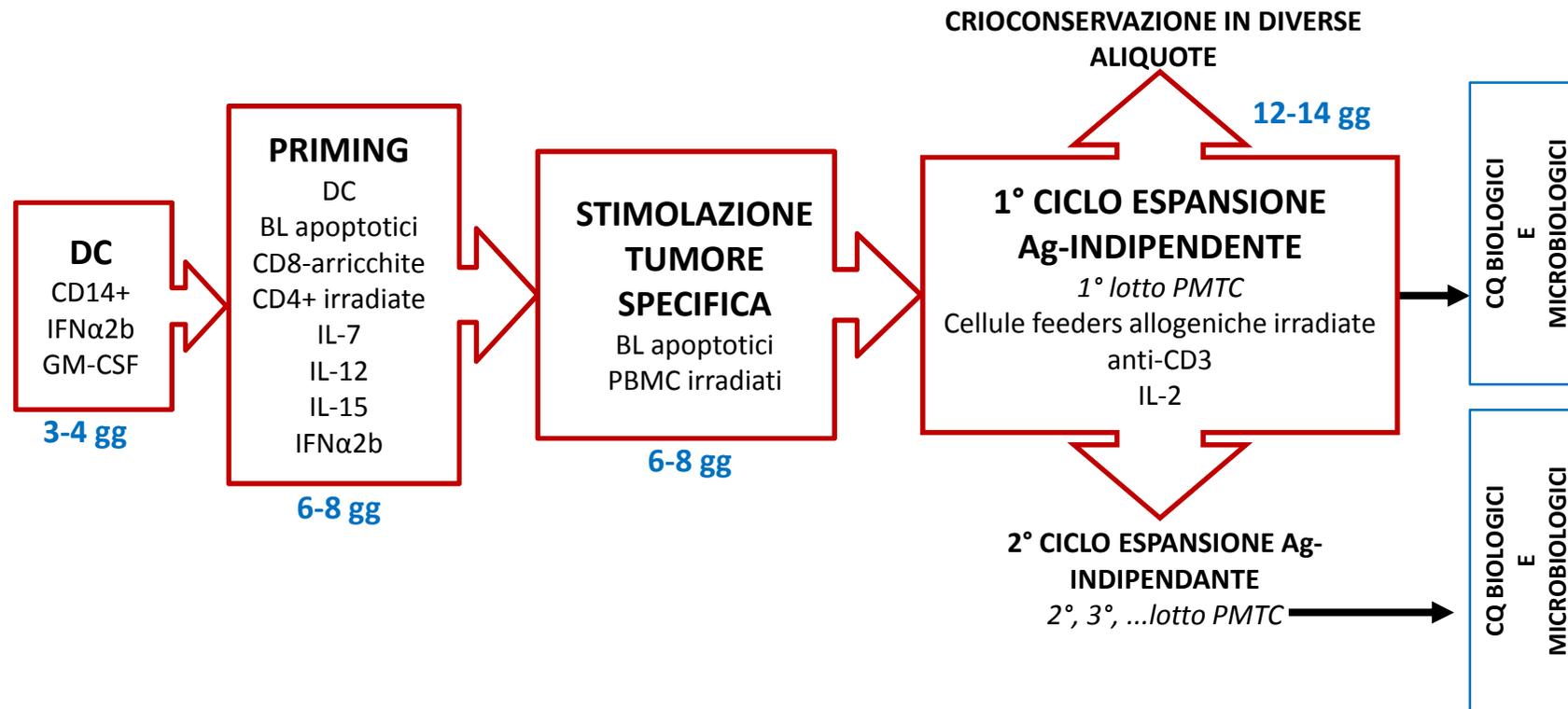
RECIDIVA LEUCEMICA

una delle principali cause di morte dopo aplo-TCSE



TERAPIE CELLULARI CON CELLULE T DERIVATE DAL DONATORE DI CSE
potenziare meccanismi endogeni di immunosorveglianza anti-tumorale
nuove opzioni terapeutiche
per la prevenzione e/o il trattamento della recidiva leucemica

GENERAZIONE ED ESPANSIONE EX VIVO DI CTL ANTI-LEUCEMIA DIRETTI VERSO BLASTI LEUCEMICI DEL PAZIENTE IN ACCORDO CON I REQUISITI DI BUONA FABBRICAZIONE (GMP)



LIMITAZIONI

- ✗ TAA non sono noti
- ✗ Necessaria la disponibilità di blasti dell'esordio
- ✗ protocollo oneroso in termini di tempo

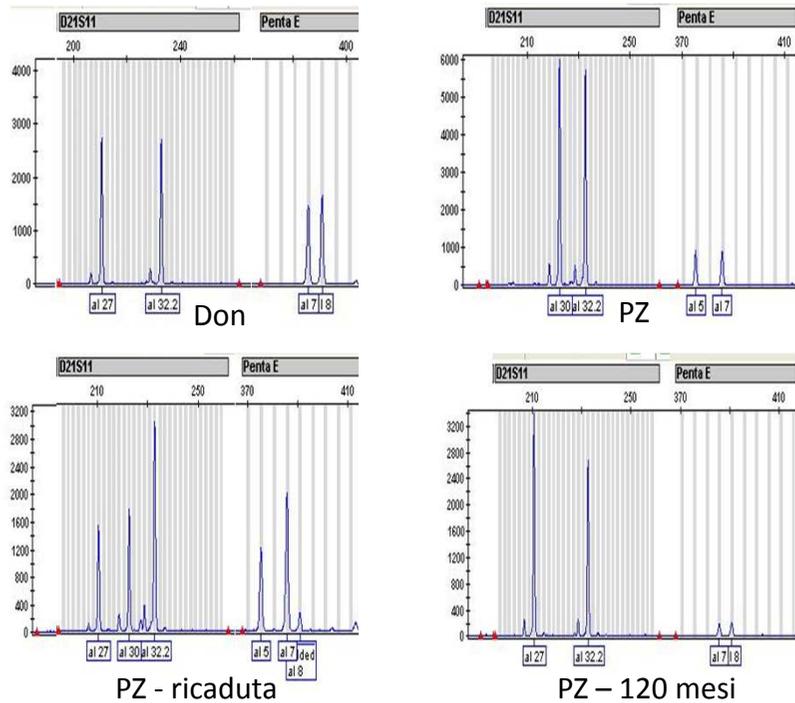
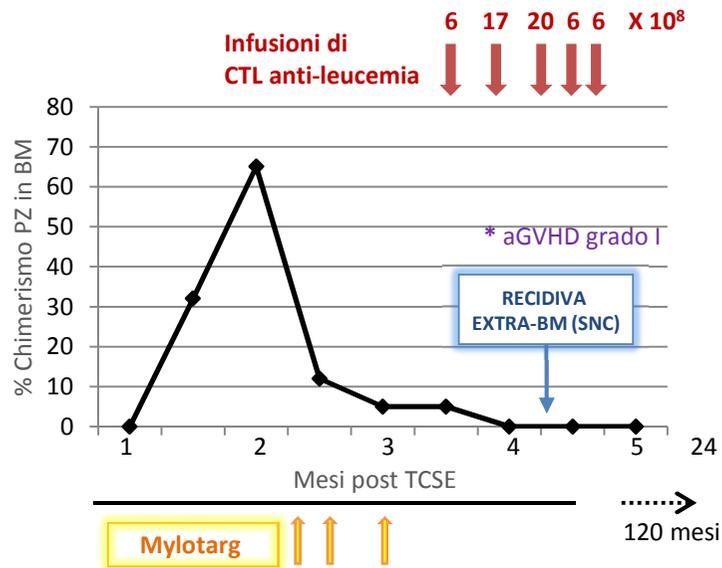
VANTAGGI

- ✓ non è richiesta la conoscenza di antigeni tumore-associati
- ✓ non è richiesta una particolare specificità HLA

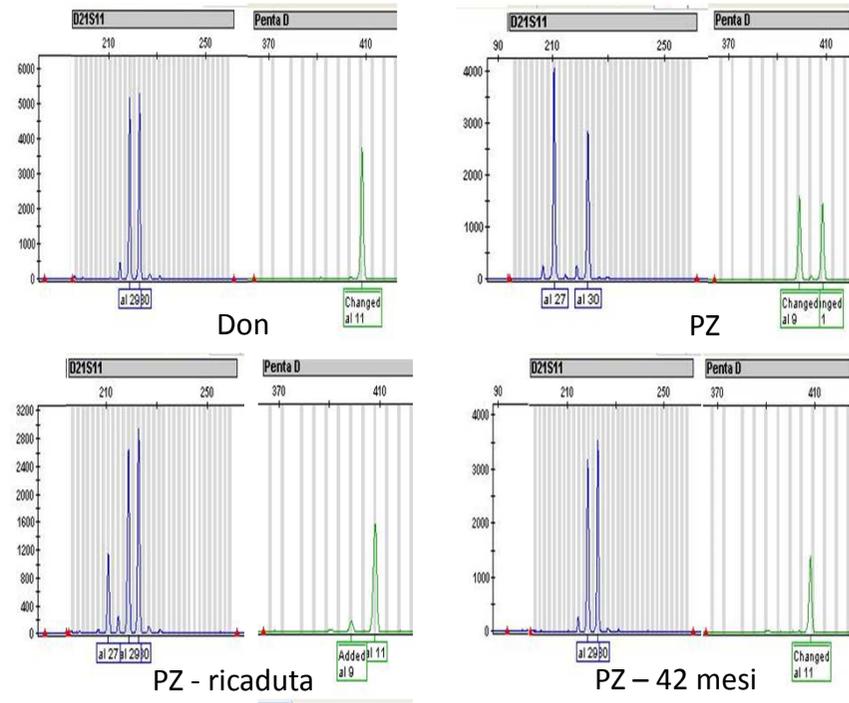
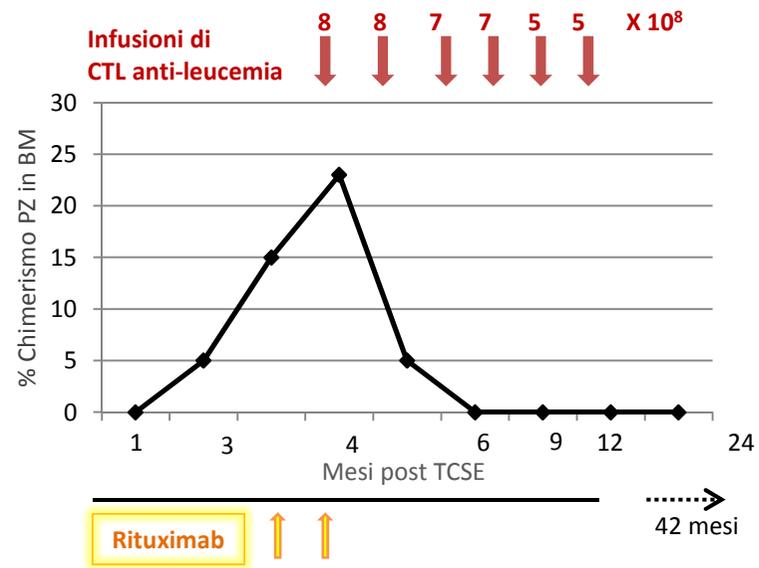
CTL potenzialmente diretti contro tutti gli antigeni presenti sulle cellule neoplastiche

Potenziale maggiore efficacia del PMTC una volta infuso *in vivo*

LMA CD33+, CD34+



LLA CD10+/CD19+/CD20+



Maggio 2016

INIZIO LAVORI: 2004

AUTORIZZAZIONE: MAGGIO 2016



VISTA la documentazione pervenuta dall'azienda in 05/03/2015, prot. 22967, indata 03/07/2015, prot. 67864, in data 13/11/2015, prot. 115227, e in data 31/03/2016, prot. 33381, in risposta alle prescrizioni; CONSIDERATO che, sulla base della corrispondenza intercorsa con la società in fase istruttoria e tenendo conto di quanto descritto nel verbale dell'ispezione del 27/01/2015 - 30/01/2015, la FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO produce esclusivamente medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva regolamentati dal succitato Decreto del Ministro della Salute 16 gennaio 2015;

AUTORIZZA

la Società

FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO
VIALE CAMILLO GOLGI 19
27100 - PAVIA (PV)
Codice Fiscale: 00303490189

a espletare presso l'officina farmaceutica:

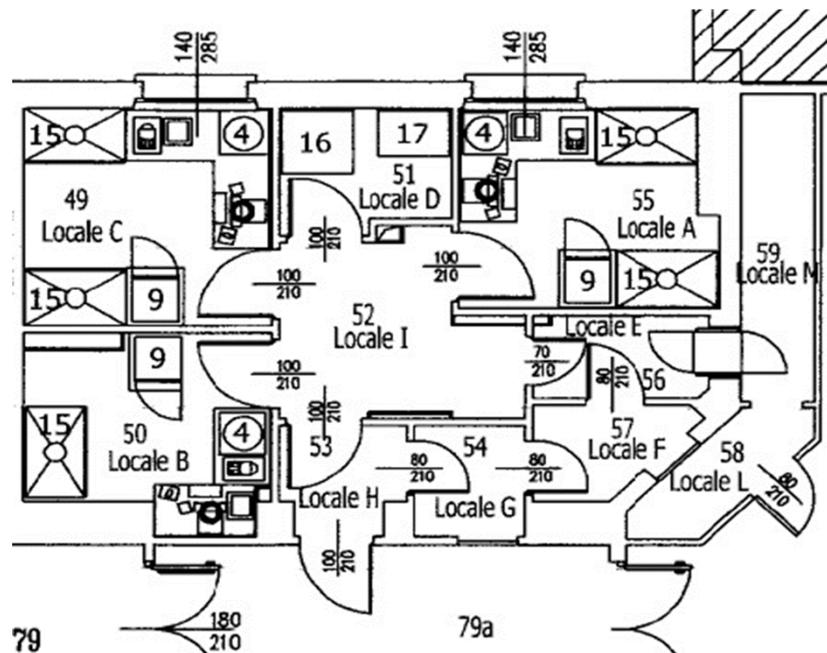
FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO
VIALE GOLGI, 19
27100 - PAVIA (PV)

Le attività di produzione di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva ai sensi dell'art. 2 del Decreto del Ministro della Salute 16 gennaio 2015 di seguito descritte:

Prodotti sterili
Prodotti preparati in asepsi nella forma farmaceutica: liquidi di piccolo volume
Medicinali per terapie avanzate
Prodotti di terapia cellulare: cellule staminali mesenchimali e linfociti.
Confezionamento
Primario e secondario
Test per il controllo di qualità
Test Chimico/Fisici, Biologici e Microbiologici, test di sterilità
Certificazione del lotto

BP - Codice pratica: aM281/2014

2/3



DEFINIZIONE PROTOCOLLO SPERIMENTALE: 2000-2008

Montagna et al: Blood 2001, Exp Hematol 2003, Cancer Res 2006, BMT 2007, J Immunoth 2008, Int J Immunogenet. 2008

AUTORIZZA

Le attività di produzione di medicinali per le terapie avanzate preparate su base non ripetitiva ai sensi dell'art. 2 del Decreto del Ministero della Salute 16 gennaio 2015

6 PAZIENTI ARRUOLATI: 5 LLA; 1 LMA
Alto rischio di recidiva dopo Aplo-TCSE

PROTOCOLLO PREVENZIONE: somministrazione dosi scalari (da 10^4 /Kg a 8×10^6 /Kg) ogni due settimane, dall'attecchimento post-TCSE fino ad un anno dopo il TCSE.

PROTOCOLLO RECIDIVA: Infusioni di alte dosi di CTL (range $8-40 \times 10^6$ /Kg) all'evidenza di recidiva.

LCT01 LLA. AIEOP-BFM LLA 2009, HR. MRM sempre positiva durante chemioterapia ed al trapianto.

Aplo-TCSE da don NK-alloreattivo.

BRT02 LLA. AIEOP-BFM LLA 2009, rischio intermedio. Recidiva midollare precoce non-T, rischio BFM S3; Primo TCSE MUD in RMC; Recidiva SNC isolata con MRM positiva non quantificabile su midollo.

Aplo-TCSE da don NK-alloreattivo.

FRN03 LLA. AIEOP-BFM LLA 2009, HR. Recidiva midollare precoce non-T, rischio BFM-S4.

Aplo-TCSE da don non NK-alloreattivo.

TGL04 LMA HR. Protocollo AIEOP LAM 2002. TCSE allogenico MUD. Recidiva midollare.

Aplo-TCSE da don non NK-alloreattivo.

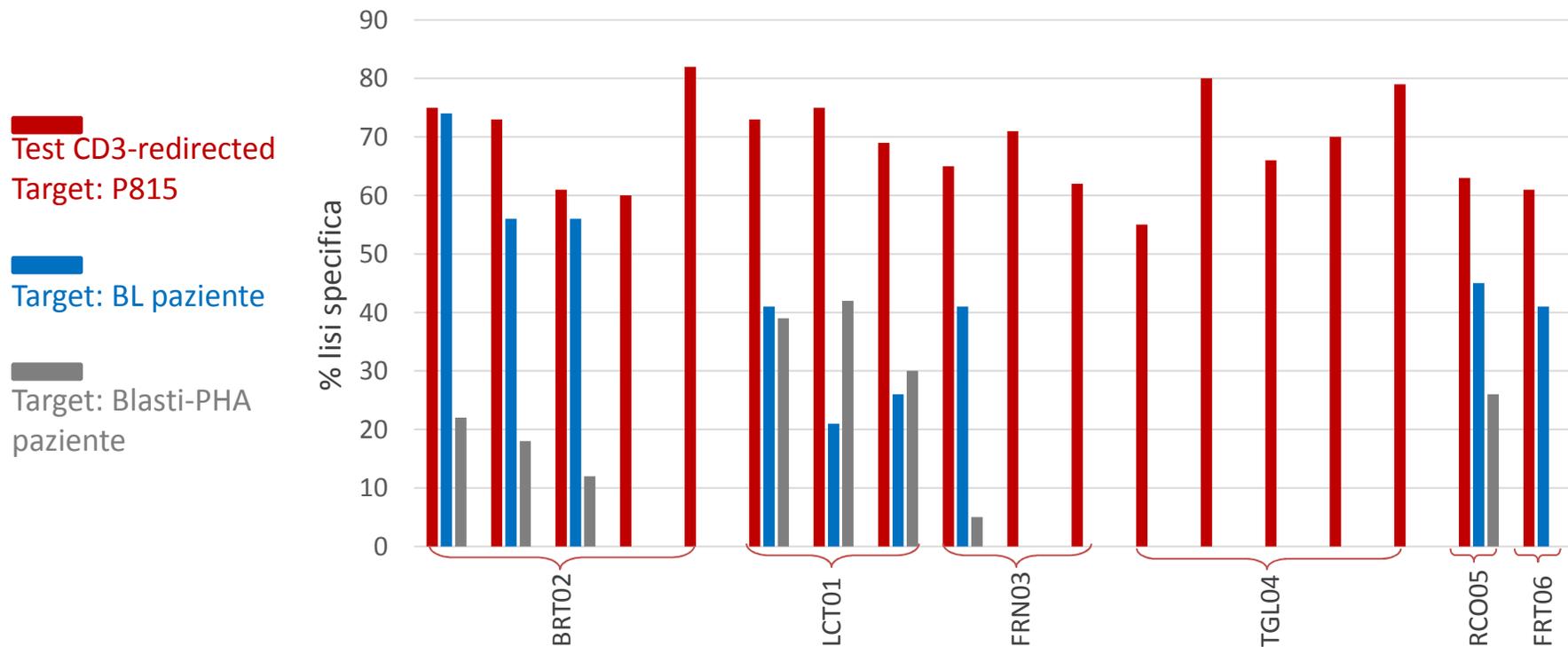
RCO05 LLA. AIEOP LLA 2009. Recidiva midollare tardiva. IntReALL SR 2010. Recidiva midollare. TCSE aplo in 3a RC.

FRT06 LLA. AIEOP LLA 2009. Recidiva extramidollare. IntReALL SR 2010. Recidiva midollare. TCSE aplo in 3a RC

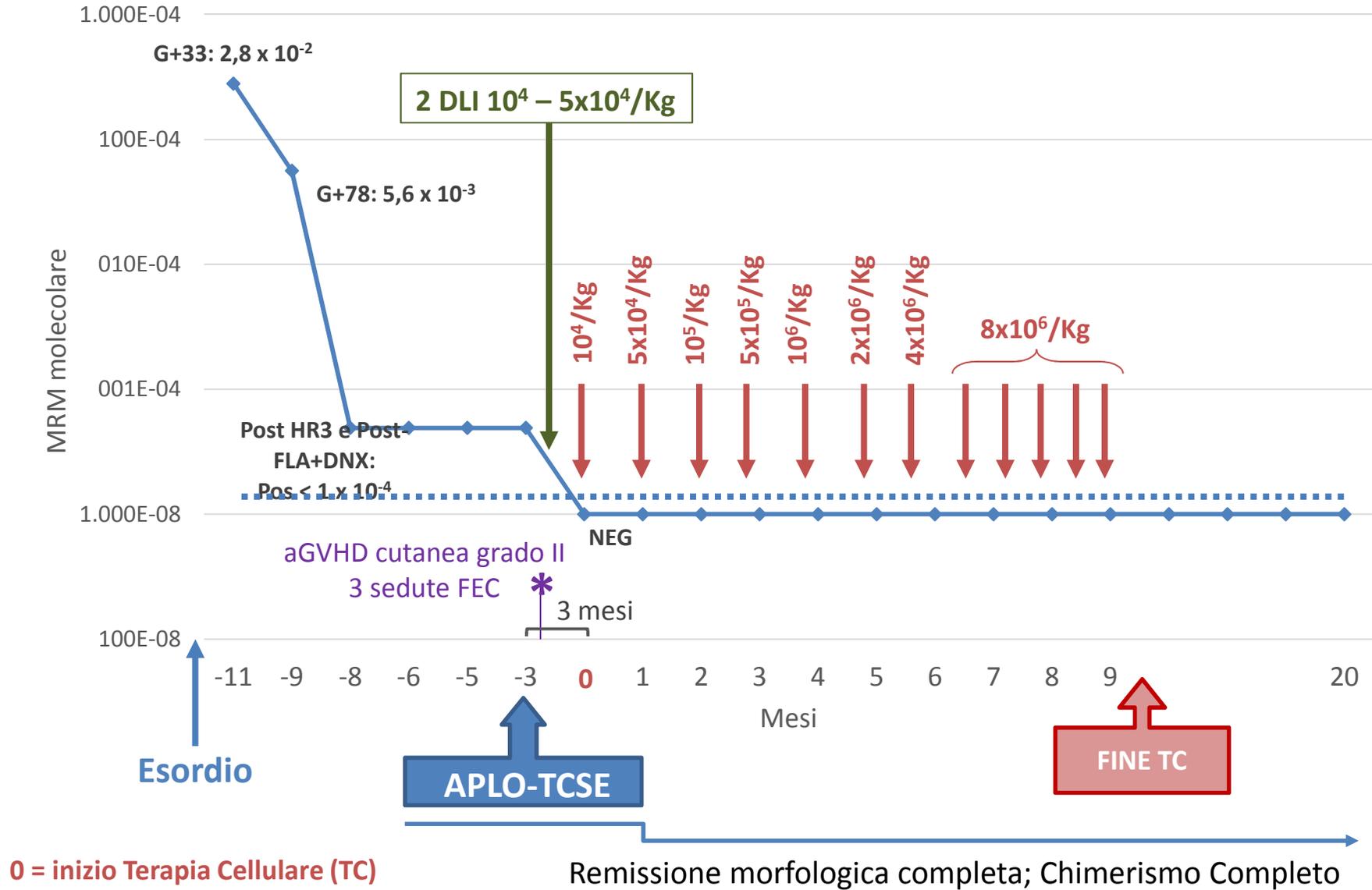
18 LOTTI PMTC: TUTTI CONFORMI E IDONEI AL RILASCIO

Specifiche per Rilascio

- ✓ Sterilità
- ✓ Identità
- ✓ Vitalità
- ✓ Purezza
- ✓ Potency



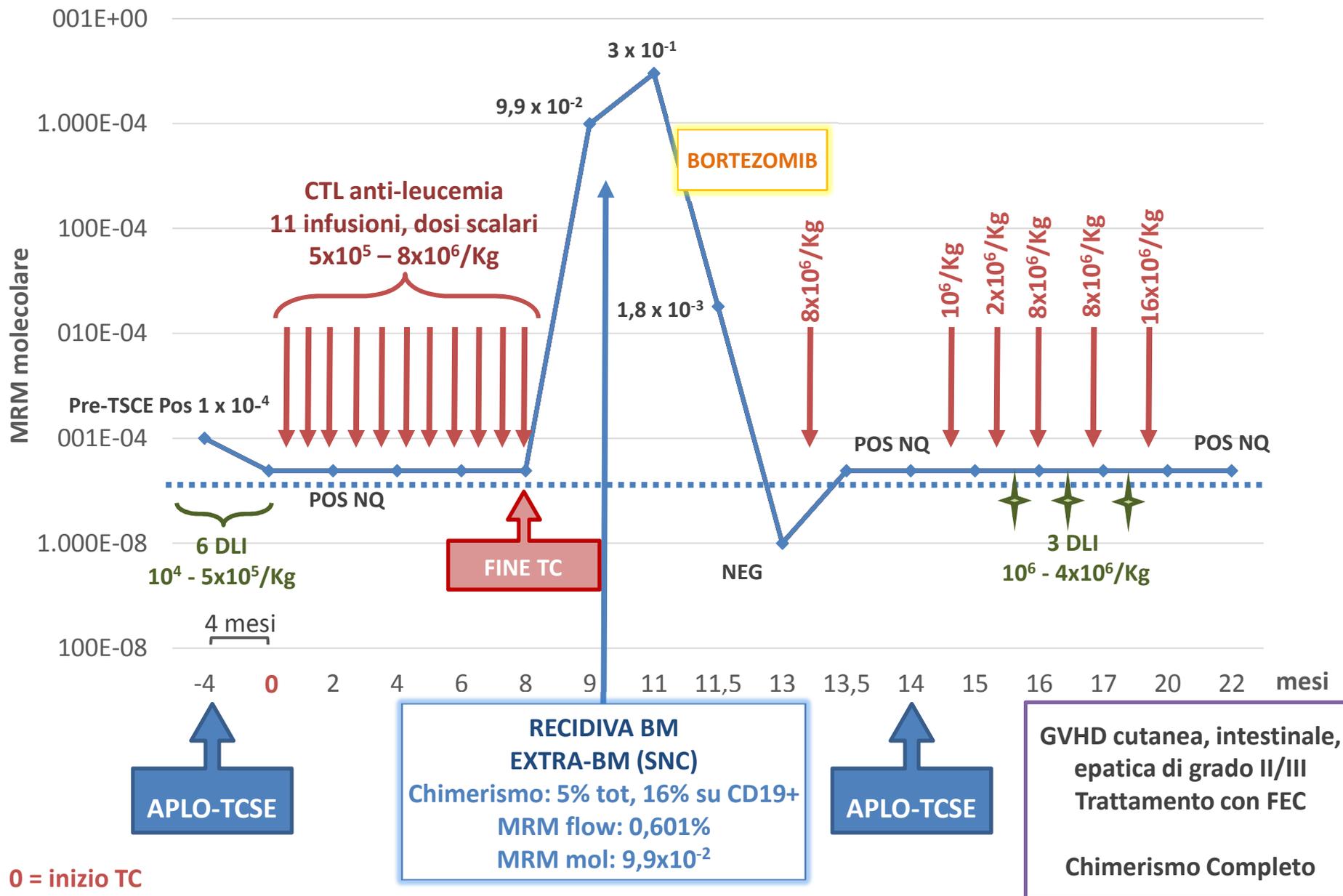
LCT01: LLA common CD10+/CD19+, AIEOP-BFM LLA 2009, HR MRM sempre positiva durante chemioterapia e al momento dell'aplo-TCSE



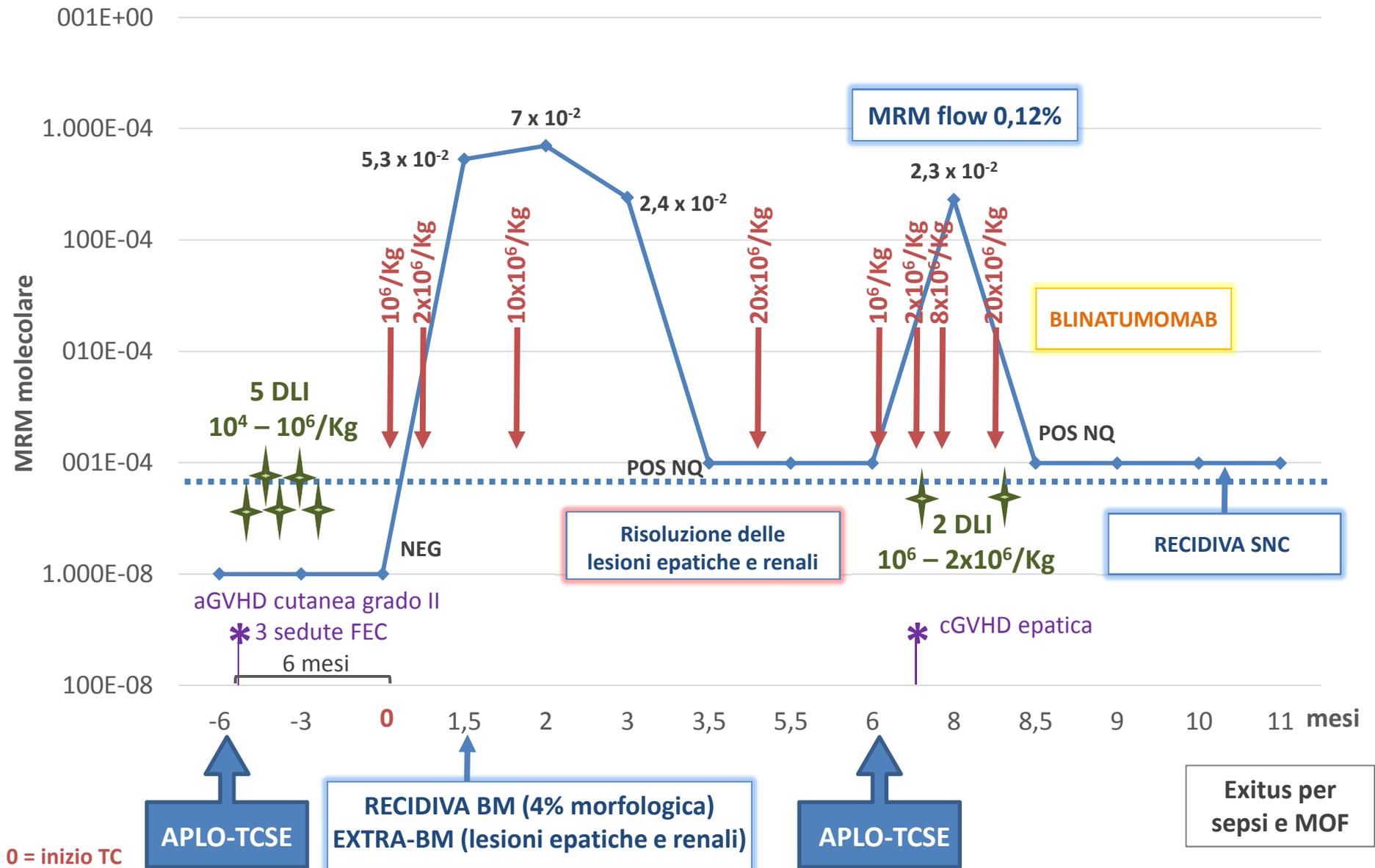
BRT02: LLA common CD10+/CD19+, Rischio Intermedio, AIEOP-BFM LLA 2009

Recidiva midollare precoce non-T Rischio BFM S3; Primo TCSE MUD in 2^a RC;

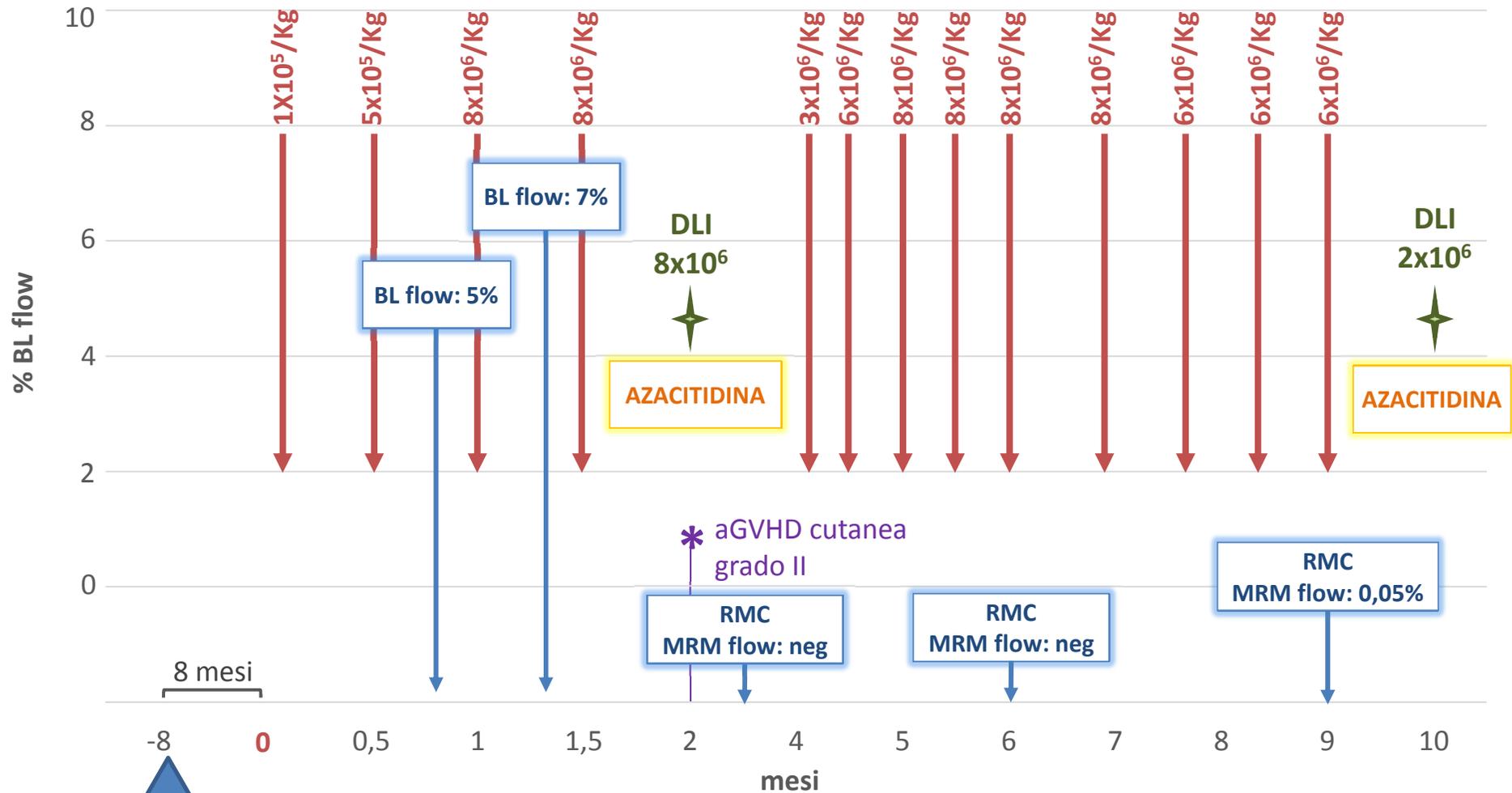
Recidiva SNC isolata con MRM positiva non quantificabile.



FRN03: LLA common t (12;21) pos, AIEOP-BFM LLA 2009, HR
 Recidiva midollare precoce non-T, rischio BFM S4.



TGL04: LMA HR. Protocollo AIEOP LAM 2002.
 TCSE allogenico MUD. Recidiva midollare tardiva (>3anni)



0 = inizio TC

CONCLUSIONI 1

CTL anti leucemia possono avere un ruolo sia nella prevenzione che nel trattamento della recidiva post aplo-TCSE, determinando anche remissione a lungo termine

La terapia cellulare con CTL anti-leucemia è uno scenario complesso che probabilmente coinvolge meccanismi diversi a seconda che i CTL vengano infusi per la **prevenzione** o per il **trattamento** della recidiva leucemica.

Nessun evento avverso rilevante dopo infusione anche di alte dosi di CTL

CONCLUSIONI 2

Prevenzione della **recidiva** leucemica dopo aplo-TCSE

- ✓ Start: entro 30-60 gg da TCSE
 - Ricostituzione SI fase iniziale
 - Spazio per espansione *in vivo* delle cellule infuse
- ✓ Valutazione ricostituzione emopoietica ed immunitaria
- ✓ Valutazione MRM
 - Chimerismo su BM e separazione popolazione BL
 - Flow Cytometry
 - Biologia molecolare
- ✓ Valutazione GVHD / eventi avversi
- ✓ Follow up immunologico
 - Valutazione popolazioni T, Treg, B, T-SCM, NK
 - Valutazione produzione IFNg in risposta alla stimolazione dei PBMC con Blasti Leucemici (ELISPOT)
 - Valutazione attività CD3-redirected

CONCLUSIONI 3

Trattamento della **recidiva** leucemica dopo aplo-TCSE

- ✓ Infusioni di alte dosi di CTL (range 10-40 x 10⁶/Kg) all'evidenza di una ripresa di malattia (progressivo incremento MRM?)
- ✓ Impiego di terapie combinate per aumentare effetto anti-leucemico dei CTL / ridurre il carico tumorale
 - Chemioterapia / terapia linfoablativa
 - Anticorpi monoclonali
 - Farmaci immunomodulanti per aumentare espressione di Ag leucemici (azacitidina)
 - Associazione con DLI per attivare il SI e aumentare effetto GVL

Effetto diverso infusione di CTL in caso di recidiva BM o extra-BM
Importanza della sede di recidiva extra-BM per diversa migrazione nei tessuti coinvolti

Preparazione protocollo per **studio clinico prospettico di fase I-II**, non randomizzato per pazienti pediatrici affetti da ALL o AML ad alto rischio, sottoposti a Aplo-TCSE

L'outcome clinico dei pazienti arruolati verrà confrontato con quello di pazienti con gli stessi criteri di inclusione che riceveranno infusioni convenzionali di linfociti T del donatore non manipolati (DLI)



Obiettivo primario

- Valutare la sicurezza e la tollerabilità delle infusioni CTL derivate da donatori per la prevenzione della recidiva di leucemia in pazienti con leucemia acuta ad alto rischio dopo aplo-TCSE.

Obiettivi secondari

- Valutare l'efficacia del trattamento in termini di prevenzione della recidiva dopo Aplo-TCSE.
- Documentare l'incidenza di complicazioni legate alle infusioni (i.e. febbre, *cytokine release syndrome*)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

XLIII
Congresso Nazionale

Bologna
Royal Hotel Carlton

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA
ONCOLOGIA PEDIATRICA

27 Maggio
AIEOP incontra FIAGOP

28-29 Maggio
CONGRESSO AIEOP

The poster features a photograph of the Piazza Maggiore in Bologna, showing the Fontana del Gallo and the Palazzo Comunale. The design includes blue and orange curved borders.