

NESSUNA CAR-T DI STATO È POSSIBILE (ALMENO PER ORA)

A due mesi dalla presentazione del piano di fattibilità del Progetto Italia Car-T cells, finanziato con 10 milioni dal governo, si sa ancora poco su quale saranno le attività previste. Unica cosa certa è che il fondo servirà a implementare la ricerca nazionale sulle terapie cellulari avanzate ma non a produrre ed erogare l'innovativo trattamento immunoterapico

▲ **Cristina Tognaccini**
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Non chiamatele Car-T di Stato. È il monito che hanno lanciato diversi scienziati coinvolti nel Progetto Italia Car-T cells, voluto dalla Commissione cultura della Camera per implementare la ricerca nazionale sulle terapie cellulari avanzate. Rimarcando come il progetto non porterà allo sviluppo di una nuova terapia Car-T statale e sarà un'azione parallela e non contraria all'attività dell'industria che opera nel settore e che ha portato all'approvazione da parte della Fda e dell'Ema, di due terapie Car-T (Axicabtagene e Tisagenlecleucel), al momento in fase di valutazione anche dall'Aifa in Italia. È Franco Locatelli, presidente del Consiglio superiore di sanità e direttore del Dipartimento di Ematologia e Oncologia pediatrica dell'Ospedale-Irccs Bambino Gesù di Roma, in particolare, a sottolineare come l'espressione "Car-T di Stato", di cui spesso si è sentito parlare negli ultimi tempi è un po' troppo semplificativa, perché "obiettivo del finanziamento ministeriale è sviluppare una progettualità preclinica". "Che poi si vada a creare un network di facility per la produzione di Car-T accademiche – aggiunge – è un altro piano in fieri". Ci tiene a precisare appunto, che

il network di centri impiegato nel Progetto Italia Car-T cells non erogherà le Car-T con tale finanziamento, ma farà ricerca preclinica per ottimizzare efficacia e sicurezza e per rendere la terapia più facilmente accessibile a tutti.

Anche Fabio Ciceri, direttore di Ematologia e trapianto midollo osseo dell'Ospedale San Raffaele di Milano, chiarisce la differenza: "Il progetto è un'iniziativa del Parlamento che ha compreso come l'Italia non sia seconda a nessuno in Europa per ricerca di base e sviluppo clinico di strumenti terapeutici Car e ha puntato sul valorizzare questa attività. Non va contro l'industria perché a breve (spero), avremo l'autorizzazione all'immissione in commercio dei due prodotti industriali e avremo anche, in parallelo, un Parlamento consapevole del valore della ricerca italiana, che ha deciso di finanziarne lo sviluppo".

Ciò che si aspetta Riccardo Palmisano, amministratore delegato di Molmed e presidente di Assobiotech è invece una mappatura di ciò che al momento si fa in Italia sulle terapie Car-T da prendere come punto di partenza per il lavoro a seguire. "Si tratterà di mappare lo stato dell'arte e le eccellenze presenti, armonizzare per evitare doppijoni e valorizzare il lavoro già in corso in un'ottica di medicina traslazionale" commenta.

IL PROGETTO ITALIA CAR-T CELLS

Il progetto, secondo l'ordine del giorno del 30 dicembre 2018 della Camera dei deputati, allegato all'ultima legge di Bilancio, impegnava il Governo, in sintesi, a identificare nell'ambito degli Irccs afferenti alla rete oncologica i centri già impegnati nello sviluppo di metodologie Car-T; a costituire un gruppo di lavoro formato dai direttori scientifici di tali Istituti; e a presentare un progetto di fattibilità alla VII Commissione Cultura della Camera entro il 30 aprile 2019. Potendo contare su cinque milioni di euro per il 2019 stanziati dal Parlamento e altri cinque fermati con la stessa finalità dalla legge di Bilancio (legge 17 dicembre 2018, n. 136). Con un decreto dell'11 marzo 2019, la Direzione generale della ricerca e innovazione in sanità del ministero della Salute istituiva il gruppo di lavoro del progetto Italia Car-T cells (vedi box) con il compito di predisporre lo studio di fattibilità, inviato poi come richiesto, nei termini stabiliti.

NUOVI TARGET TERAPEUTICI

Al momento il progetto di fattibilità non è stato ancora reso noto ed è al vaglio della Commissione Cultura che dovrà esaminarlo e chiederne eventuali modifiche prima che diventi operativo.

Secondo quanto riferisce Ciceri, i partecipanti al progetto saranno divisi in sei sottogruppi impegnati in altrettanti filoni principali. Un sotto-progetto sarà dedicato all'identificazione di nuovi target tumorali, sia per i tumori ematologici sia per quelli solidi: "Il Car (recettore chimerico inserito all'interno del linfocita T del paziente ndr) – spiega Ciceri – deve essere indirizzato contro un antigene, una struttura presente sulla superficie della cellula tumorale, contro cui rivolgere l'azione tossica del farmaco". Attualmente le terapie Car-T approvate da Fda ed Ema utilizzano un Car diretto contro l'antigene CD19, tipico appunto dei tumori ematologici per cui a oggi sono indicate le terapie, ma sono in studio anche altri antigeni – come il CD44v6 sviluppato da Molmed – che ha invece come target i tumori solidi.

NON SOLO LINFOCITI T

Un secondo filone di ricerca sarà dedicato allo studio delle cellule che possono costituire la base per le terapie Car-T, perché i linfociti T non sono l'unico componente del sistema immunitario che può essere usato a tal fine. Esistono – e sono già in fase di studio – anche le cellule Natural killer (Nk) e le Cytokine induced killer (Cik) che potrebbero avere il vantaggio di un minor costo di produzione con lo stesso effetto terapeutico e di sicurezza. Uno dei tre studi clinici oggi attivi in Italia sulle Car-T si basa proprio sulle Carcik ed è condotto presso l'Ospedale San Gerardo di Monza e l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo in pazienti ricaduti dopo un trapianto allogenico di cellule emopoietiche. Peculiarità della terapia Carcik è il sistema di trasferimento del gene che codifica per il Car, che non avviene per via virale durante il ciclo produttivo – come per la tradizionale terapia Car-T – ma tramite i "trasposoni", ritenuti più sicuri rispetto ai virus e in grado di garantire una riduzione dei

costi significativa, grazie a una semplificazione del processo produttivo.

OTTIMIZZAZIONE DEI PROCESSI PRODUTTIVI

Proprio per cercare di ridurre l'elevato costo che caratterizza le innovative terapie Car-T è previsto anche un sotto-progetto impegnato all'ottimizzazione dei processi produttivi, a cui parteciperà l'unico partner non pubblico coinvolto nel progetto, la società Molmed. "Il nostro ruolo è di consulente a richiesta" precisa Palmisano. "Il budget disponibile per il 2019 è stato distribuito sulla base dei ruoli delle diverse entità coinvolte – guida o follower – e della partecipazione a uno o più gruppi. Noi riceveremo un compenso per la nostra consulenza solo nel caso in cui il leader del gruppo che lavora all'ottimizzazione dei processi produttivi (che è Locatelli, leader anche dell'intero progetto) lo richieda, attingendo al budget previsto per lo stesso centro".

"Il manufacturing è un grosso capitolo di ricerca sulle metodologie di produzione del Car – continua Ciceri – sui metodi di trasferimento del gene (virale e non virale), sui metodi di coltura cellulare, sulle condizioni di coltura e sulla validazione dei controlli di qualità, imposti dagli enti regolatori, che assorbono buona parte dei costi. Ci sarà anche una parte innovativa che cercherà di capire cosa serve veramente esaminare dal punto di vista della sicurezza, quindi nei controlli di qualità, per la qualifica del prodotto finale e cosa invece può essere omesso o magari realizzato solo nel percorso di validazione".

SICUREZZA ED EFFICACIA

Una parte degli aderenti al progetto dovrà invece lavorare sull'efficacia e un altro sulla sicurezza dei Car, per indagare i meccanismi di tossicità della terapia in modelli animali e cellulari. I possibili effetti collaterali che sono stati osservati con la somministrazione della terapia Car-T, sono la sindrome da

rilascio di citochine e la neurotossicità. Due eventi che devono essere gestiti immediatamente e da personale specializzato, tanto che scienziati e clinici sono tutti concordi sul fatto che la terapia cellulare debba essere eseguita in centri selezionati ad alta qualificazione e con esperienza specifica. "La sindrome da rilascio citochinico è legata all'attività delle Car-T e può presentarsi in circa il 25-50% dei pazienti con febbre molto alta, abbassamento della pressione, difficoltà respiratorie e insufficienza renale" ha spiegato Paolo Corradini, presidente della Società italiana di ematologia (SIE) e direttore della S.C. Ematologia della Fondazione Irccs Istituto nazionale dei tumori in occasione del 1° Workshop italiano sulle Car-T Cells tenutosi a Milano lo scorso giugno. "I disturbi neurologici possono comparire in forma di cefalea, difficoltà a parlare, disorientamento, confusione, crisi epilettiche. La mortalità di questo trattamento è circa del 5% e si è verificata in rarissimi casi occorsi in soggetti adulti". Su questo fronte, in realtà, i ricercatori sono già attivi, con lo stesso Locatelli che spiega come nel trial accademico in corso al Bambino Gesù, per aumentare la sicurezza delle Car-T, è stata introdotta una modifica nella generazione dei linfociti T: "L'aggiunta di un gene, chiamato suicida – spiega – che si attiva in caso di mancata risposta a terapie farmacologiche della sindrome da rilascio citochinico, o della neurotossicità, determinando la pronta eliminazione delle cellule Car-T". Obiettivo su cui sta lavorando anche la società Molmed, che ha incluso il gene suicida proprietario nel proprio Car-TCD44V6.

PROPRIETÀ INTELLETTUALE E COPERTURA BREVETTUALE

Infine un sotto-progetto sarà dedicato alla proprietà intellettuale e copertura brevettuale. Secondo quanto riportano Ciceri e Palmisano, il gruppo dovrebbe occuparsi di studiare dal punto di vista regolatorio tutto ciò

che ha a che fare con la definizione di proprietà intellettuale dei Car, esplorare i limiti di ciò che è brevettabile e no, e mappare ciò che è già stato brevettato all'interno dei soggetti che fanno parte del progetto. Magari chiedendo consulenza agli studi legali per capire cosa si può brevettare. D'altra parte obiettivo del progetto è anche valorizzare la ricerca attraverso la definizione di brevetti. Un gruppo che sviluppa un nuovo Car deve sapere quali chances ha di poter generare un valore proprietario e quindi tesaurizzare la ricerca con il trasferimento a un'azienda per lo sviluppo clinico.

GENERARE INNOVAZIONE

La stessa Francesca Pasinelli, direttrice generale di Fondazione Telethon in un editoriale pubblicato lo scorso aprile su il Sole 24 ore, sottolineava come “invece che ambire a sostituirsi all'industria, l'accademia dovrebbe sviluppare al massimo la propria vocazione di generatore di innovazione. [...] Pur con il passaggio di testimone all'industria, il ritorno anche economico si realizzerebbe sicuramente poiché il Paese non sarebbe più solo mero pagatore ma anche produttore di innovazione, attraverso la generazione di brevetti e la loro valorizzazione”. L'articolo arrivava in risposta a un altro editoriale pubblicato sullo stesso quotidiano qualche giorno prima, in cui Silvio Garattini, presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano, chiedeva in sostanza di potenziare e sostenere economicamente l'attuale rete nazionale di cell factory – già in grado di sfornare questo tipo di cellule – per produrre le terapie Car-T con un costo minore e renderle così disponibili ai pazienti. Mettendo dunque in contrapposizione industria e accademia. Garattini inoltre aveva sottolineato come secondo alcuni esperti “il brevetto applicato alla generazione delle cellule Car-T è molto debole e superabile, trattandosi di un processo basato sull'utilizzo di cellule umane”.

I centri coinvolti nel Progetto

Il Progetto Italia Car-T ha come coordinatore scientifico Franco Locatelli dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma mentre il comitato scientifico è formato dai principal investigator di sei gruppi di lavoro impegnati su altrettante tematiche, come ha raccontato Fabio Ciceri dell'Ospedale San Raffaele di Milano. Ci saranno poi due centri di riferimento per lo sviluppo – Bambino Gesù di Roma e San Raffaele di Milano – che da più tempo svolgono attività di ricerca sulla terapia Car-T. Tutto il progetto si svolge all'interno della Rete oncologica Alleanza

contro il cancro (Acc) e coinvolge tutti gli Irccs finanziati dal ministero della Salute per lo sviluppo della ricerca biomedica.

In seguito alla ricognizione eseguita dal ministero, con la collaborazione della rete Alleanza contro il cancro, sono stati identificati i seguenti Irccs, che svolgono attività di ricerca inerenti le terapie Car-T. In particolare:

A. Istituti della Rete Alleanza contro il cancro che prevedono la messa in funzione entro un anno, di officine farmaceutiche idonee allo sviluppo di terapie Car-T e la loro applicazione alla cura di soggetti

Non è esattamente dello stesso avviso Palmisano che ricorda come si tratti di un brevetto diverso dal classico del farmaco e che sebbene la cellula non sia brevettabile, lo sono una serie di altre innovazioni che fanno parte dell'architettura della cellula, dai metodi produttivi, al distanziatore, fino al gene suicida e così via. Tant'è che negli scorsi anni ci sono state importanti acquisizioni di biotech che avevano sviluppato i Car che poi sarebbero stati usati per le terapie oggi approvate anche in Europa. “Nel 2018 sono stati impiegati dai fondi di investimento 13,3 miliardi di dollari solo nel mondo della terapia genica e cellulare” sottolinea. “La terapia Car-T ‘fatta in cucina’ può andare bene per una prima fase di sperimentazione clinica (che è quello che fanno egregiamente già alcuni centri italiani), ma nel momento in cui si pensa di usarla come cura standard bisogna seguire l'iter di approvazione all'autorizzazione all'immissione di farmaci”. Obiettivo che può essere perseguito solo con una collaborazione tra pubblico e privato, come affermano sia Palmisano che Pasinelli.

SERVONO PIÙ DI DIECI MILIONI

In fondo nessuno degli addetti ai lavori ha mai realmente pensato che i dieci

milioni stanziati per ora, potessero davvero portare allo sviluppo di una terapia Car-T statale. Basteranno appena per lo scopo di creare una massa critica per sviluppare in due anni percorsi preclinici. Questi, se tutto andrà bene, sfoceranno in clinical trial come aveva affermato Locatelli all'agenzia Radiocor Plus. “Questo progetto sia per gli attori coinvolti, sia per le risorse in campo, sia per i tempi, non ha nessuna possibilità di sviluppare e portare in clinica una terapia Car-T – chiarisce ancora Palmisano – e credo sia noto a tutti quelli che conoscono il settore. Ma non sarà un investimento inutile. Se poi si lavorasse sulla connessione tra ricerca pubblica e imprese private creando quel ponte di trasferimento tecnologico che è uno dei talloni d'Achille dell'Italia, allora il progetto avrebbe raggiunto al 100% il suo obiettivo. Laddove uno o più centri avessero buoni progetti da sviluppare e fosse fatta una partnership con Molmed o altri privati che possono valorizzare e portare al letto del paziente un prodotto di questo genere, allora l'impresa privata potrebbe avere un ruolo determinante e il pubblico diventerebbe un volano di scienza ma anche di economia”.

per i quali sono previste tali terapie:

1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma;
2. Ospedale S. Raffaele – Milano.

B. Altri Irccs della rete che svolgono attività in questo campo:

1. Istituto di Candiolo – Candiolo;
2. Istituto Oncologico Veneto – Padova;
3. Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Roma;
4. Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori – Meldola.

Questi insieme ai rappresentanti dell'Ospedale S. Gerardo-Fondazione Tettamanti di

Monza, della società Molmed e dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del Cnr di Napoli, fanno parte del Gruppo di progetto costituito con il decreto datato 11 marzo 2019, a firma del sottosegretario alla salute Armando Bartolazzi.

Gli altri Irccs che hanno presentato la documentazione parteciperanno al progetto una volta definito sono:

1. Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (Milano);
2. Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale – Napoli;
3. CRO – Centro di Riferimento Oncologico – Aviano (PN);

gico – Aviano (PN);

4. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG);
5. Istituto tumori Giovanni Paolo II – Bari;
6. CROB – Centro di riferimento oncologico della Basilicata – Rionero in Vulture (PZ);
7. IEO – Istituto Europeo di Oncologia – Milano;
8. IFO – Regina Elena – Roma;
9. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori – Milano.

Anche Armando Santoro, direttore del Cancer center di Humanitas, uno dei centri indicati come idonei alla somministrazione del trattamento con le Car-T e impegnato nel gruppo che lavora alla creazione di nuovi protocolli in fasi più precoci dello sviluppo, concorda sul fatto che non si riuscirà ad arrivare a una Car-T di stato perché i costi sono troppo elevati. “C’è un problema di sostenibilità evidente – commenta – e va individuato un modello più semplice e meno costoso per la gestione del paziente e delle terapie. Credo che la soluzione sarà l’affinamento delle tecniche di produzione, un impiego su più ampia scala della terapia Car-T e una migliore gestione della metodica e degli effetti collaterali. Ma ho qualche perplessità – anche se non sono contrario – che si possa risolvere con un ruolo nazionale delle biotech e che queste possano soddisfare il mercato nazionale”.

ALTERNATIVE

Se ancora non si sa cosa accadrà alla fine di questi primi due anni del Progetto Italia Car-T cells, è chiaro che il problema principale resta il costo della terapia. E se in tanti sono già a lavoro

per cercare di trovare una soluzione, lo stesso Palmisano, precisa che anche affinando il processo produttivo e con un po’ di automazione in più, si arriverà massimo a una riduzione dei costi del 10-15% per quanto riguarda le terapie autologhe. Al momento l’unica possibilità per arrivare a un costo di produzione e di conseguenza a un prezzo di vendita realmente più basso rispetto ai 3-400 mila euro chiesti oggi in media per una terapia Car-T è lavorare su Car allogenic prodotti a partire non dalle cellule del paziente, ma da quelle di un donatore sano. “Metodica che potrebbe produrre lotti in grado di coprire il trattamento per 80-100 pazienti” conclude Palmisano. “Non è lo scopo di questo progetto, ma sono in tanti già a lavorarci (come la stessa Molmed, ndr)”.

NON TUTTI SONO D’ACCORDO

Ma c’è anche chi come Paola Pellicciari, coordinatore regionale del Tribunale per i diritti del Malato-Cittadinanzattiva della Lombardia, ritiene che il progetto sia in sostanza una perdita di tempo. Pellicciari in occasione dell’evento organizzato da Motore Sanità a Milano “I modelli sanitari regionali e le nuove sfide organizzative: Focus sulle terapie geniche Car-T”,

aveva infatti dichiarato come “occorra rifare ciò che è stato già fatto”. “Riteniamo ingenua l’idea di una oncologia di Stato. È necessaria la presenza dell’industria per avere una pluralità di voci anche a garanzia della trasparenza e dell’effettività delle cose, perché intanto le persone muoiono”. ▲

Parole chiave

Car-T, immunoterapia, oncologia, ematologia
Aziende/Istituzioni

Consiglio superiore di sanità, Ospedale-Irccs Bambino Gesù di Roma, Ospedale San Raffaele di Milano, Molmed, Assobiotech, Ospedale San Gerardo di Monza, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Società italiana di ematologia (SIE), Fondazione Irccs Istituto nazionale dei tumori, Fondazione Telethon, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano, Centro clinico Humanitas, Tribunale per i diritti del Malato di Cittadinanzattiva, Istituto di Candiolo, Istituto Oncologico Veneto – Padova, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Roma, Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori – Meldola, Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (Milano), Fondazione Tettamanti di Monza, Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del Cnr di Napoli, Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale – Napoli, CRO – Centro di Riferimento Oncologico – Aviano (PN), Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG), Istituto tumori Giovanni Paolo II – Bari, CROB – Centro di riferimento oncologico della Basilicata – Rionero in Vulture (PZ), IEO – Istituto Europeo di Oncologia – Milano, IFO – Regina Elena – Roma, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori – Milano