

18-19-20 SETTEMBRE 2024
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI



18-19-20 SETTEMBRE 2024
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI



Le Terapie Avanzate: un'opportunità per il Paese

Franco Locatelli, MD, PhD

Catholic University of the Sacred Heart, Rome

Depart. Pediatric Haematology/Oncology and Cell/Gene Therapy

IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

@ForumRisk    

www.forummediterraneosanita.it



Disclosures

Name of Company	Research Support	Employee	Consultant	Stockholder	Speaker's Bureau	Advisory Board	Other
Miltenyi					X		
Amgen					X	X	
Novartis					X	X	
BMS					X		
GILEAD					X		
Sanofi						X	
SOBI					X		
Vertex						X	

18-19-20 SETTEMBRE 2024
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

 **Forum
Mediterraneo
in Sanità™ 2024**

Gene therapy for blood and metabolic disorders

Gene therapy-based treatments are currently under development for a range of hematological, immunological and metabolic disorders

1

β -thalassemia

2

Sickle cell disease

3

Hemophiliias

4

Primary immune deficiencies, AID

5

**Metabolic disorders
(ALD, MLD and MPS)**

6

**Hematological malignancies
(leukemias and lymphomas)**

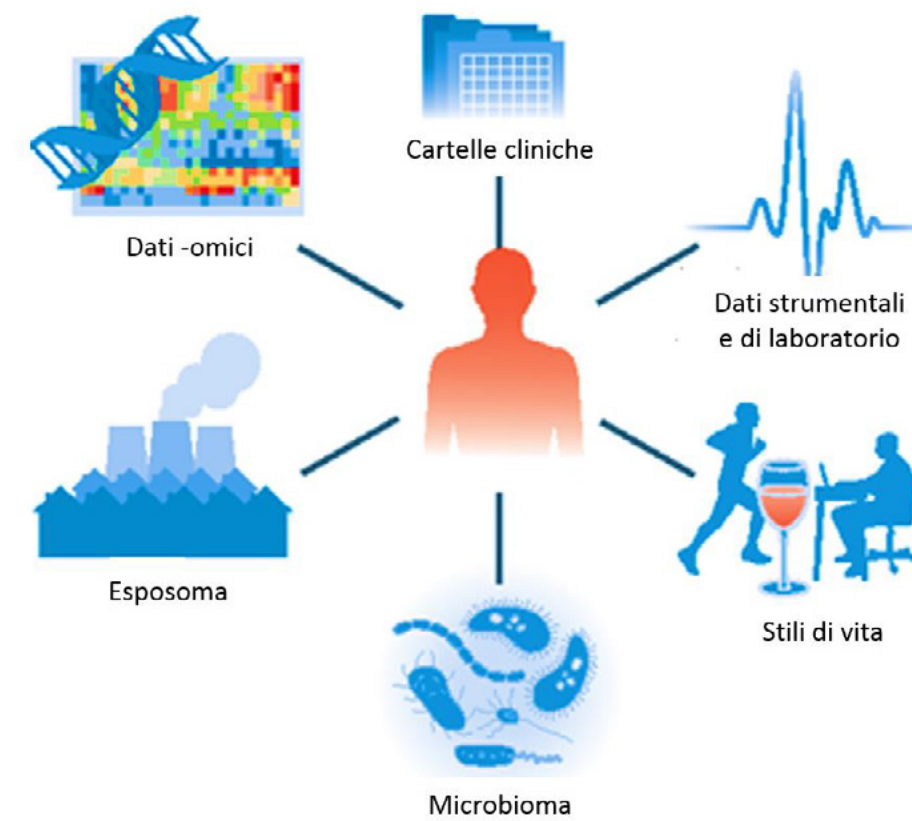
ALD, adrenoleukodystrophy; MLD, metachromatic leukodystrophy.
Scott CT, DeFrancesco L. *Nat Biotechnol* 2016;34(6):600–7. Tani K. *Int J Hematol* 2016;104(1):42–72. Clément F, et al. *Stem Cell Investig* 2017;4:67.
Beitelshes M, et al. *Discov Med* 2017;24(134):313–22.

nita.it

Medicina personalizzata

“Un tipo di medicina che utilizza le informazioni relative ai geni, alle proteine e all’ambiente nel quale vive e si sviluppa una persona, con la finalità di prevenire, diagnosticare e curare una malattia”.

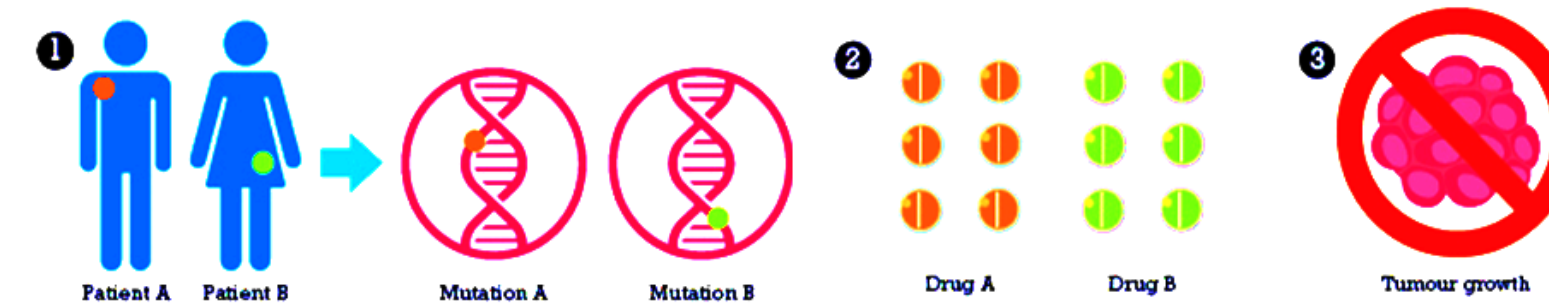
National Institute of Health



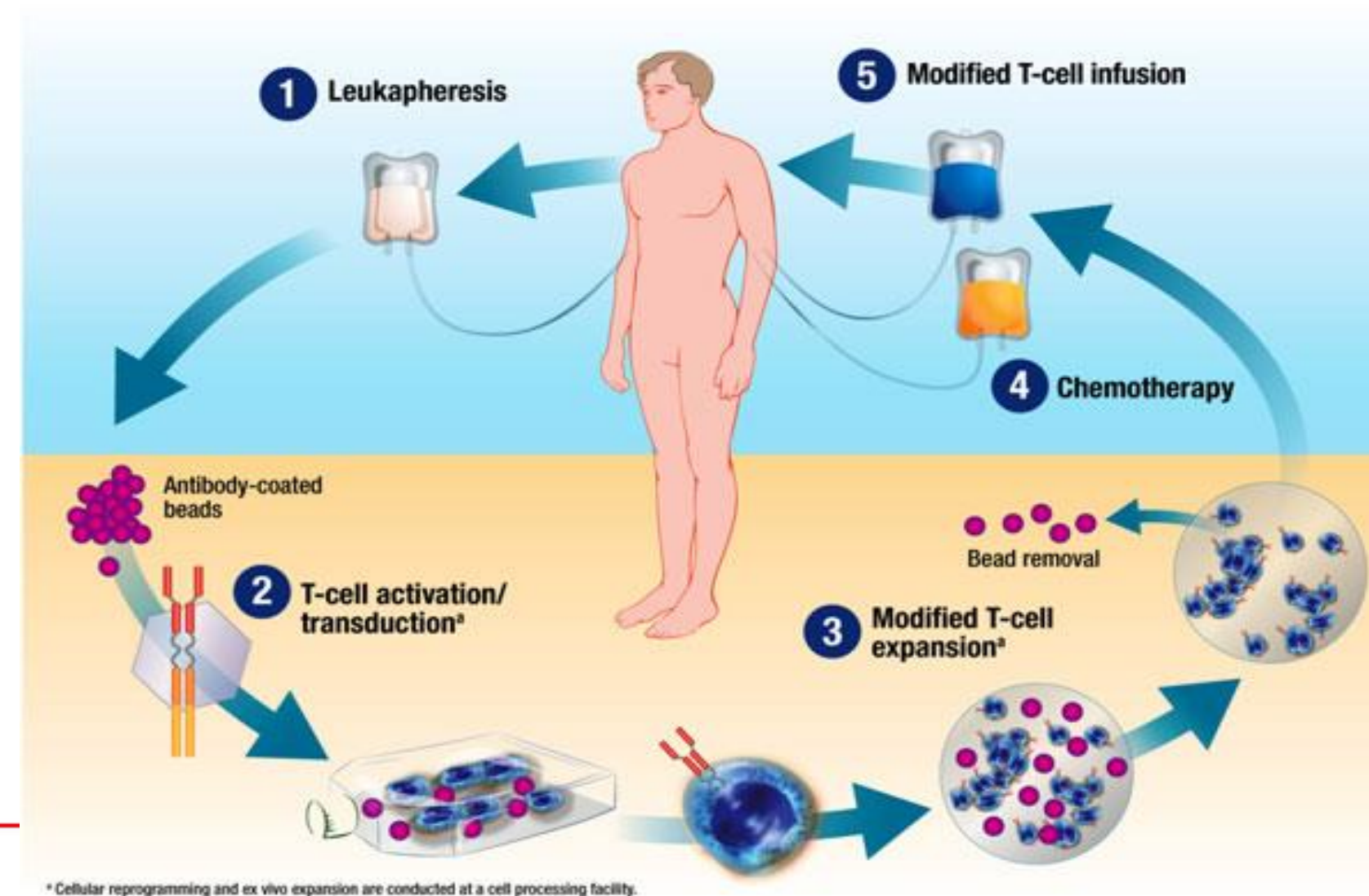
Medicina di precisione



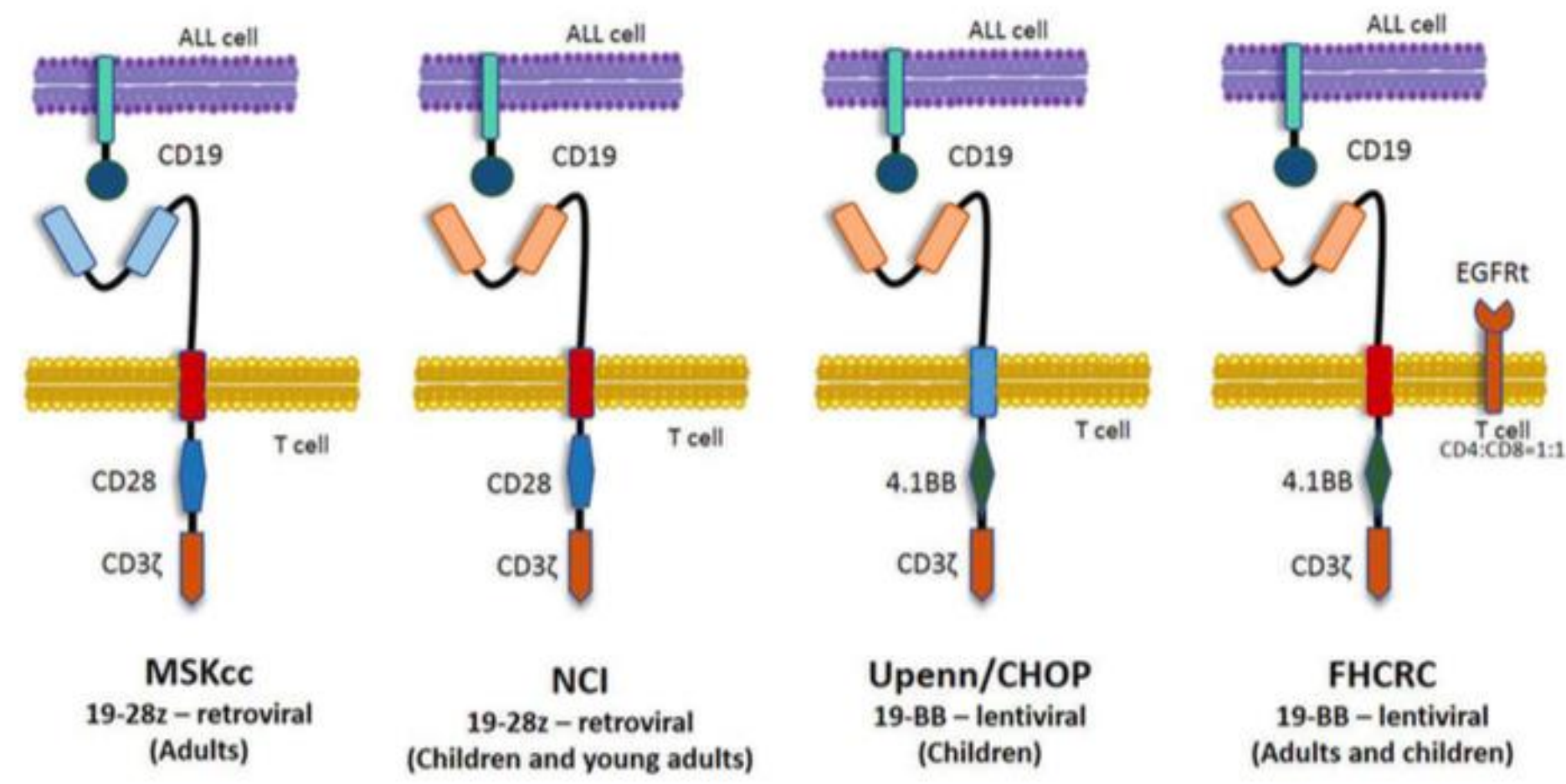
1. Identifica un bersaglio (mutazione/i) responsabile di una malattia;
2. Identifica i «farmaci» in grado di bloccare gli effetti della mutazione;
3. Tratta il paziente e monitorizza la risposta alla terapia.



CAR-T CELL CLINICAL APPROACH



CAR design important for persistence and sustained efficacy



18-19-20 SETTEMBRE 2024
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

 **Forum
Mediterraneo
in Sanità™ 2024**

18-19-20 SETTEMBRE 2024
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

 **Forum
Mediterraneo
in Sanità™ 2024**



@ForumRisk



www.forummediterraneosanita.it



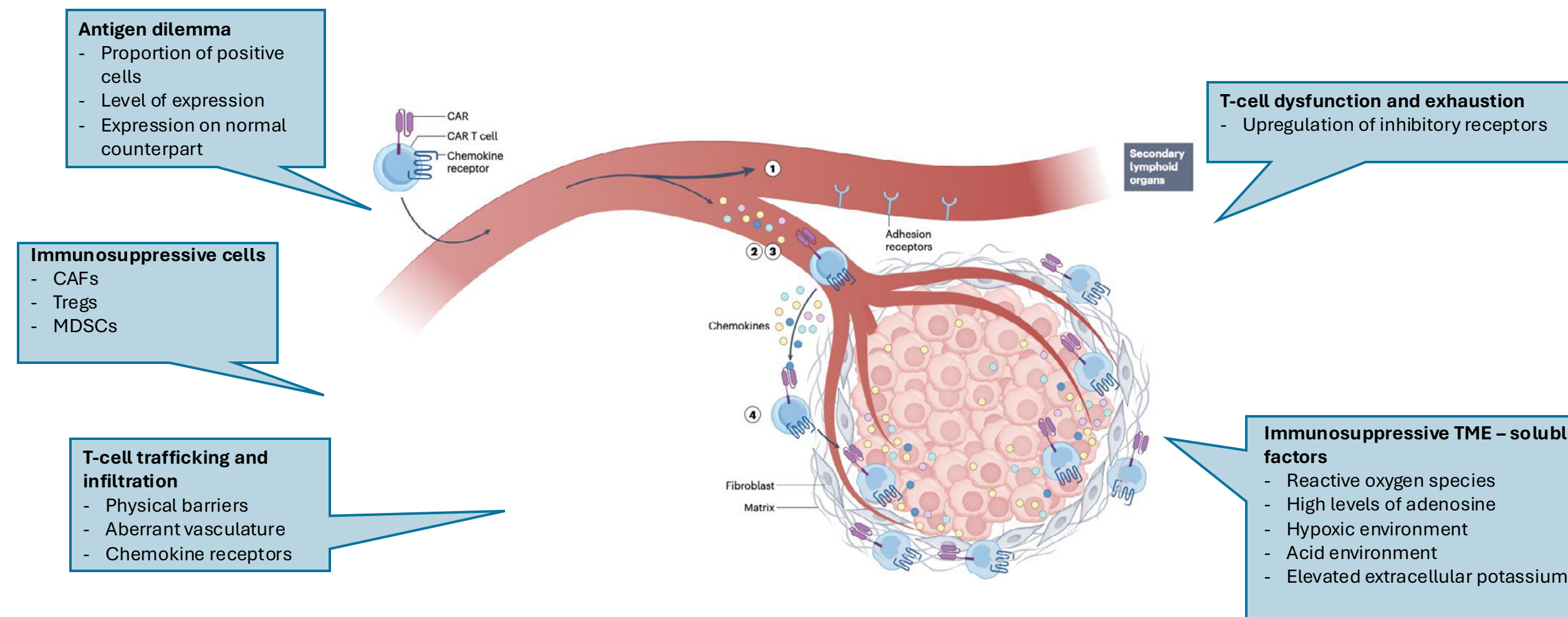
18-19-20 SETTEMBRE 2024 **EMA and FDA Approved CAR T- cell products**
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI



CAR T-cell product	Indication	Age	Pivotal trial	Autologous	Manufacturing
Kymriah (tisagenlecleucel) Novartis (CD19)	R/R BCP-ALL	≤25y	Single arm	✓	Centralised
	R/R LBCL	≥18y	Single arm	✓	Centralised
	R/R FL	18y	Single arm	✓	Centralised
Yescarta (axicabtagene ciloleucel) Kite Pharma (CD19)	Refractory LBCL/FL	≥18y	Single arm	✓	Centralised
Tecartus (brexucabtagene ciloleucel) Kite Pharma (CD19)	R/R mantle cell lymphoma	≥18y	Single arm	✓	Centralised
Breyanzi (lisocabtagene Maraleucel) Bristol Myers Squibb (CD19)	R/R B-ALL	≥18y	Single arm	✓	Centralised
	R/R large B cell lymphoma	≥18y	Single arm	✓	Centralised
Abecma (idecabtagene Bristol Myers Squibb (BCMA)	R/R CLL/SLL	≥18y	Single arm	✓	Centralised
	R/R multiple myeloma	All	Single arm	✓	Centralised
Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) Janssen (BCMA)	R/R multiple myeloma	≥18y	Single arm	✓	Centralised

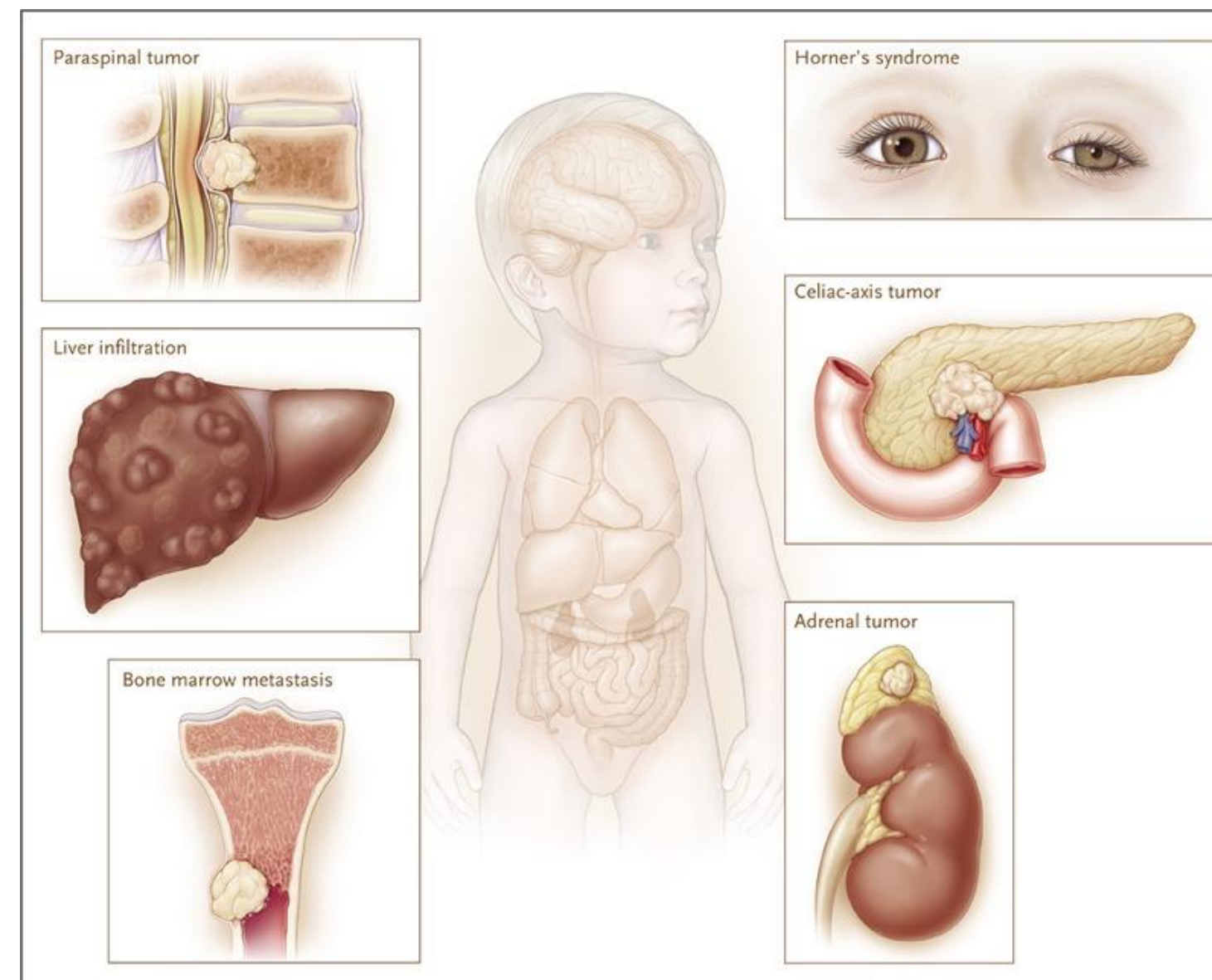


Solid tumor: key challenges for CAR T cells



Albelda SL, Nat Rev Clin Oncol 2024
Foeng J et al, Cell Rep Med 2022

Neuroblastoma



Most common extracranial solid tumor of childhood

9,7 x 10⁶ new diagnosis/year (about 110 new cases per year in Italy)

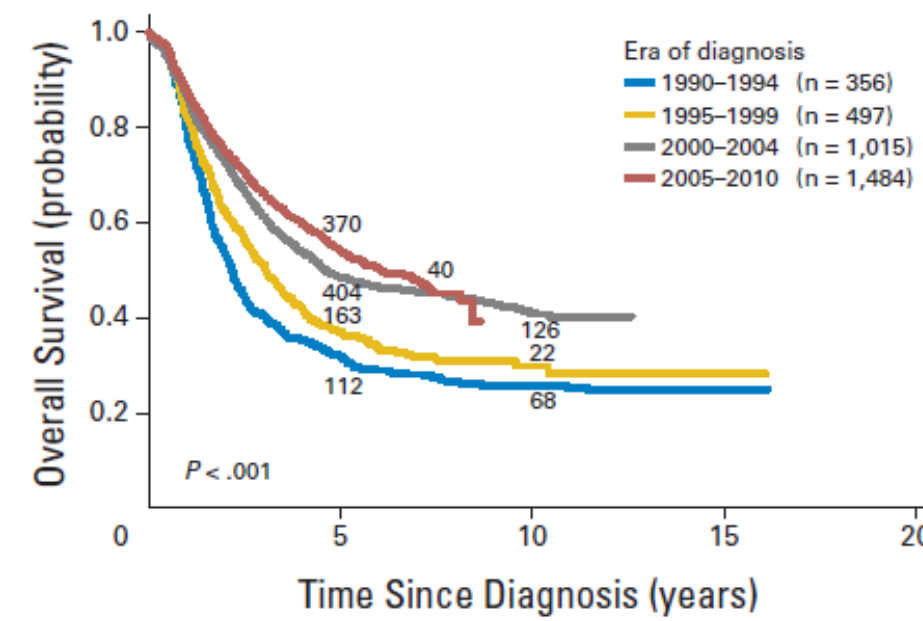
Prevalence according to age

< 1 year: 72,8%;
1-4 years: 21,7%;
5-9 years: 3,4%
>9 years: 1,5%

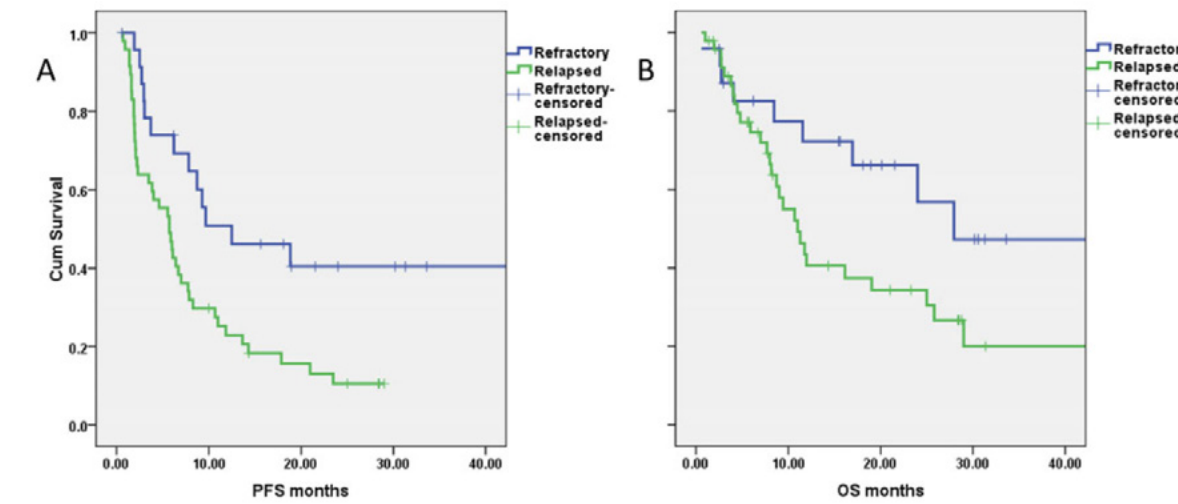
- 75% abdominal
- 15% thoracic
- 5% neck
- 50% metastatic (bone, bone marrow, lymph nodes e liver)

Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. NEJM 2010

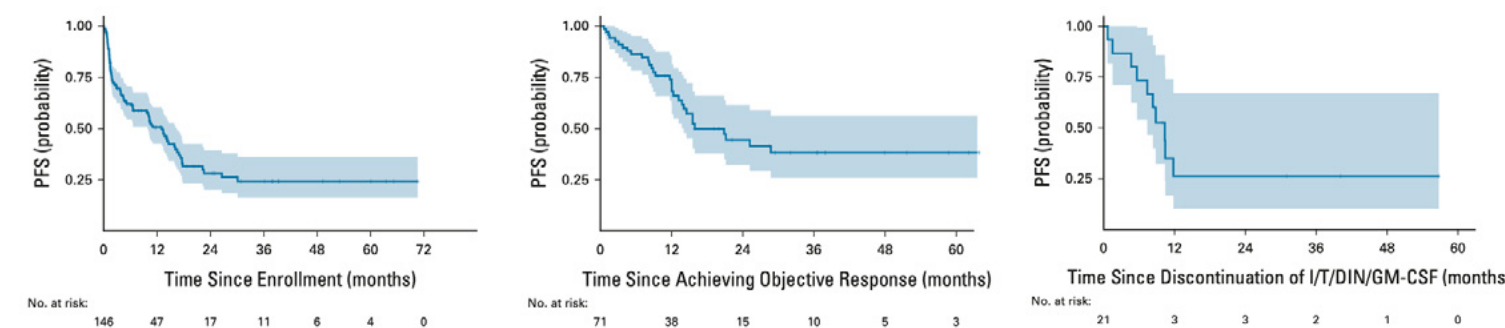
High-Risk Neuroblastoma: need for innovative therapeutic approaches



Phase I/II clinical trials in Europe



Real-world COG analysis on chemoimmunotherapy



ORR: 49%

Pinto NR et al. JCO 2015
 Moreno L et al, Pediatr Blood Cancer 2017
 Lerman BJ et al. JCO 2022

Patients characteristics

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma

F. Del Bufalo, B. De Angelis, I. Caruana, G. Del Baldo, M.A. De Ioris, A. Serra, A. Mastronuzzi, M.G. Cefalo, D. Pagliara, M. Amicucci, G. Li Pira, G. Leone, V. Bertaina, M. Sinibaldi, S. Di Cecca, M. Guercio, Z. Abbaszadeh, L. Iaffaldano, M. Gunetti, S. Iacovelli, R. Bugianesi, S. Macchia, M. Algeri, P. Merli, F. Galaverna, R. Abbas, M.C. Garganese, M.F. Villani, G.S. Colafati, F. Bonetti, M. Rabusin, K. Perruccio, V. Folsi, C. Quintarelli, and F. Locatelli, for the Precision Medicine Team-IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

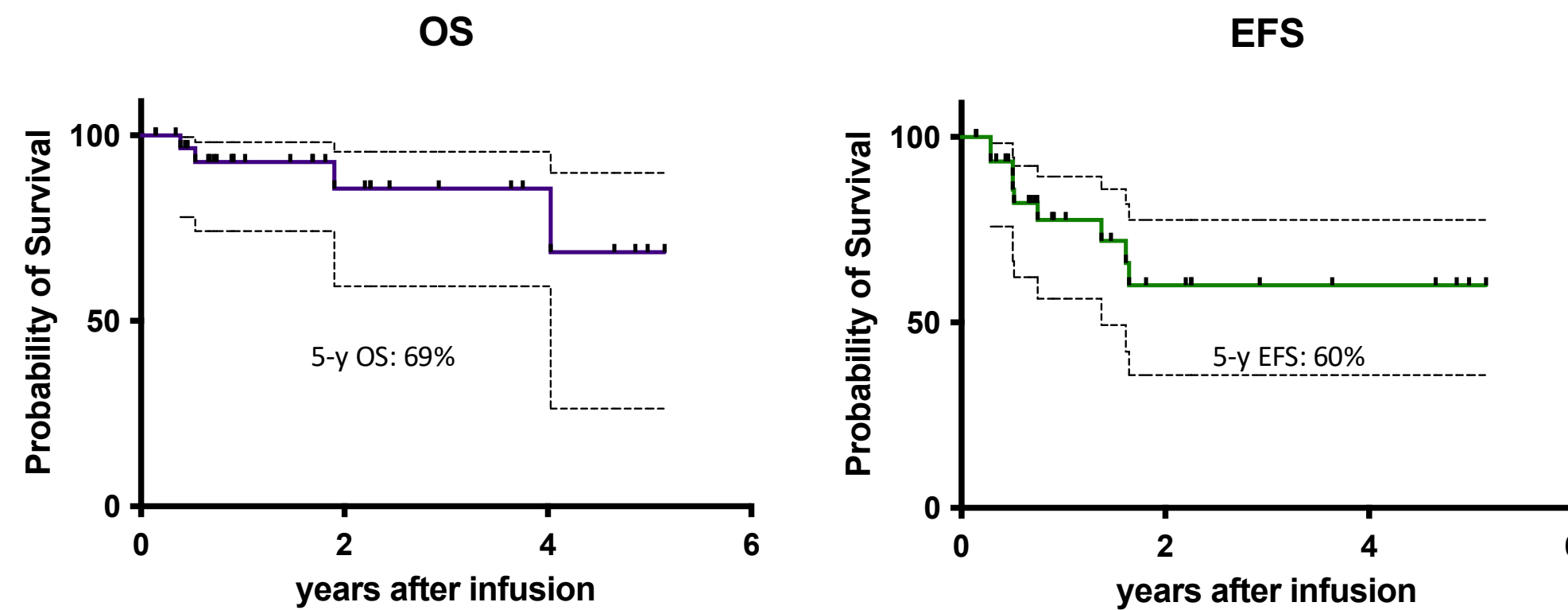
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	All Patients (N = 27)
Sex — no. (%)	
Male	18 (67)
Female	9 (33)
Median age (range) — yr	6.7 (2.7–18.6)
Median no. of previous treatments (range)	3 (1–6)
Disease status at enrollment — no. (%)	
Refractory	12 (44)
Relapsed	14 (52)
No evidence of disease after NB-HR01 first-line treatment†	1 (4)
Previous treatment with anti-GD2 monoclonal antibody — no. (%)	14 (52)
MYCN status — no. (%)	
Amplification	7 (26)
Gain	5 (19)
Normal	10 (37)
Unknown	5 (19)
Site of disease involvement — no. (%)	
Bone	21 (78)
Bone marrow	12 (44)
Lymph nodes	11 (41)
Abdomen	4 (15)
Paravertebral area	7 (26)
Thorax, pleura	2 (7)
Liver	1 (4)
Result of ¹²³ I-labeled MIBG scan before infusion — no. (%)‡	
MIBG score ≤7	18 (67)
MIBG score >7	9 (33)



Outcome of patients with low disease burden/NED, treated with the recommended dose (n=30)

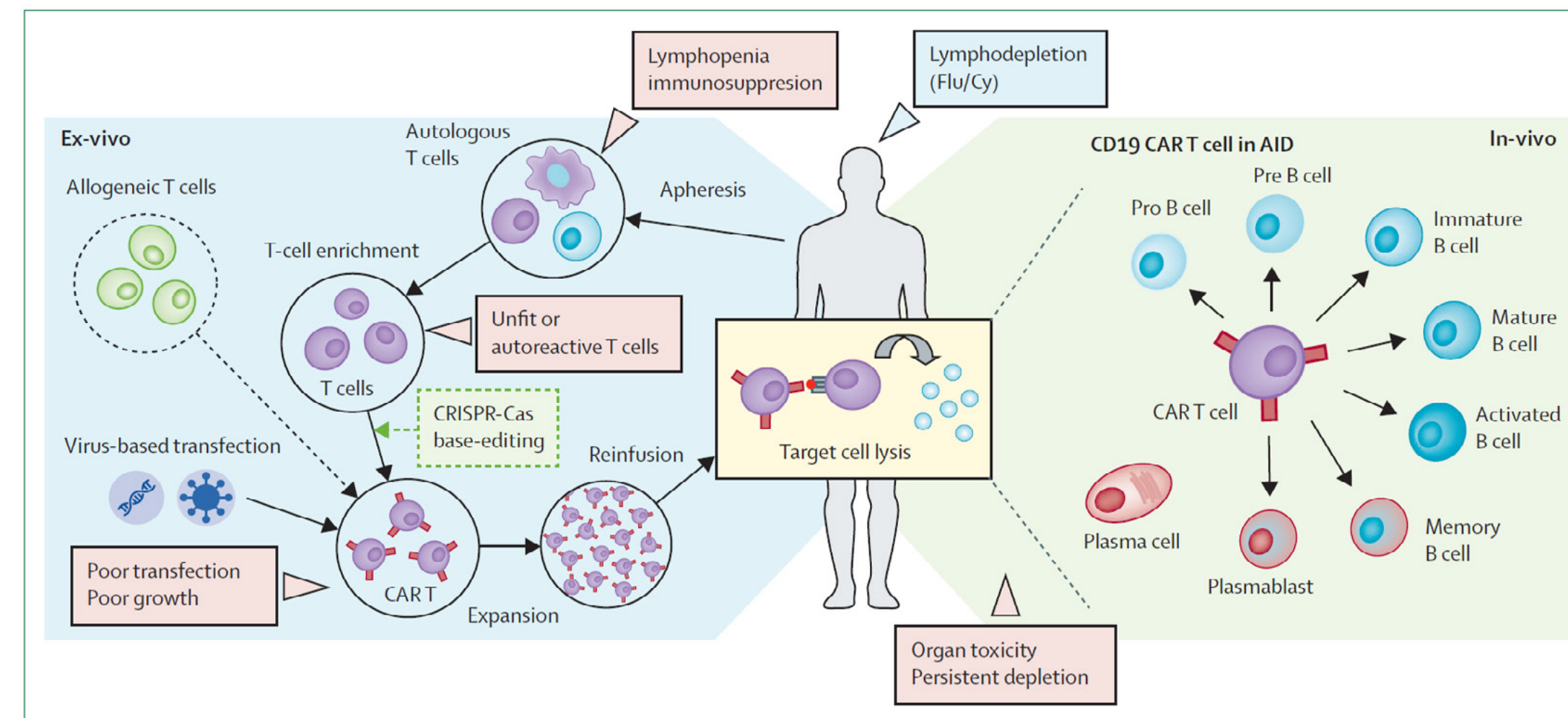
CR: 19/32 (7 are the patients treated in NED)
PR/MR: 7/32 (3/4 with negative PET and long-term duration of response)
ORR: 26/32 (81%)



Data cut-off: 09.04.24

Unpublished – please do not post

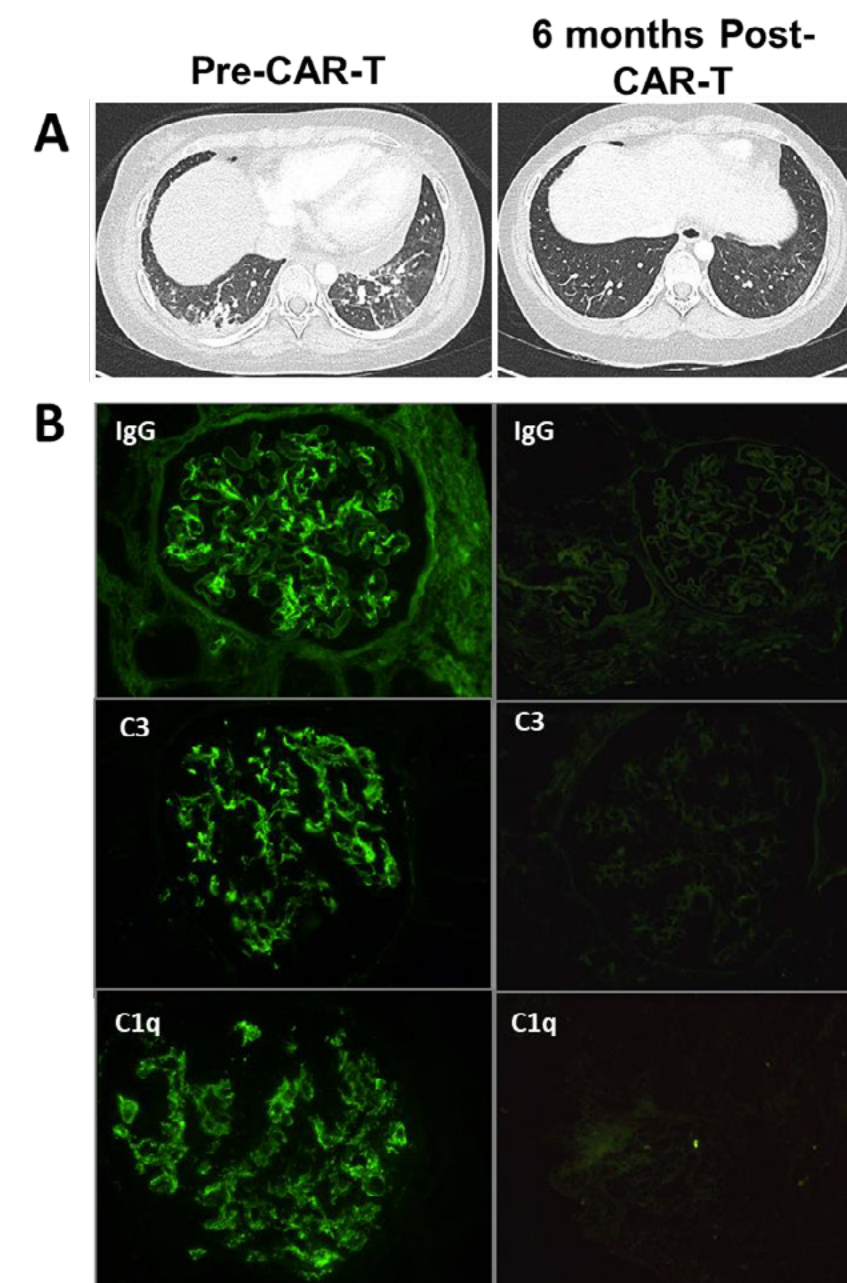
CAR T cells in B-cell mediated Autoimmune Diseases



Schett G et al. Lancet 2023

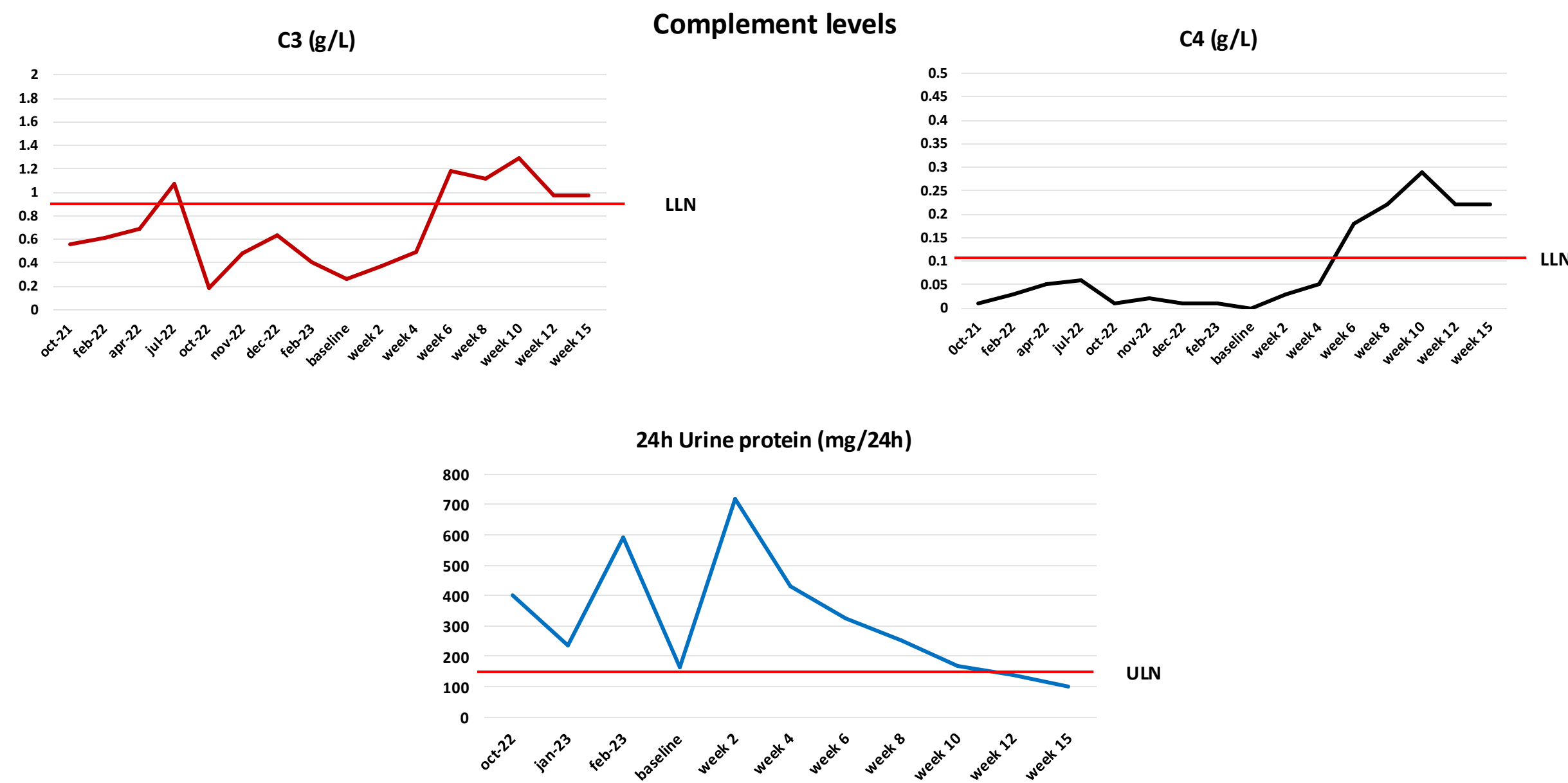
@ForumRisk

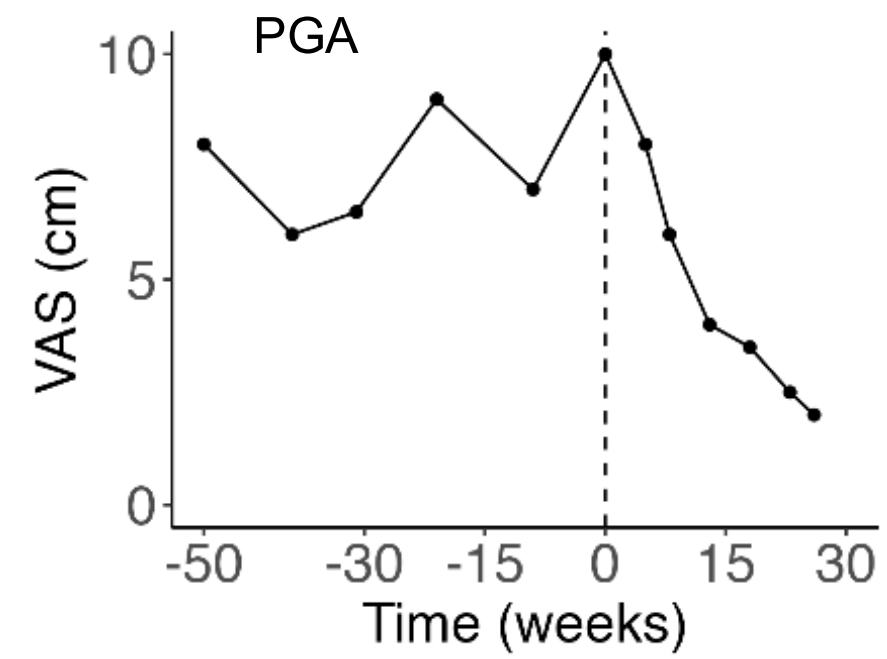
www.forummediterraneosanita.it



De Benedetti & Locatelli N Engl J Med 2024

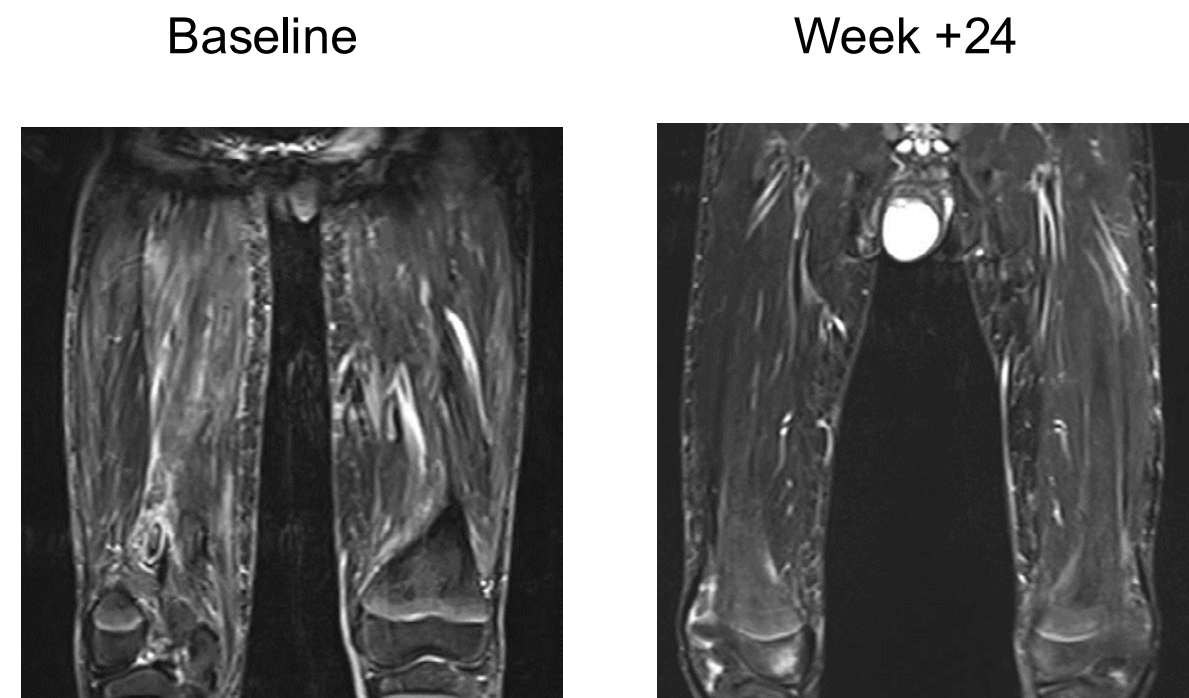
Improvement of laboratory parameters





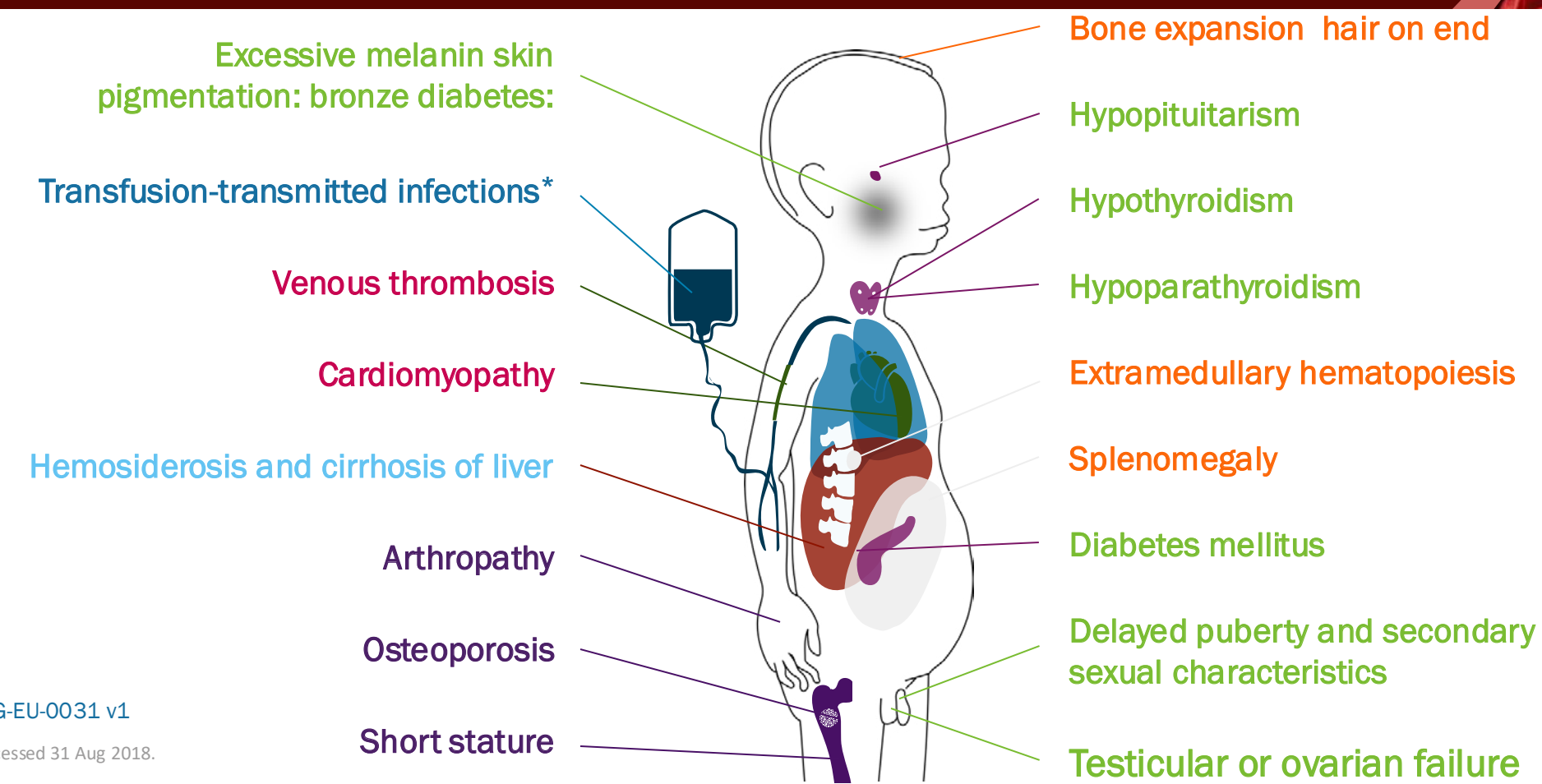
Baseline

Week +24



De Benedetti & Locatelli Arthritis and Rheumatology 2024

Potential Complications of TDT

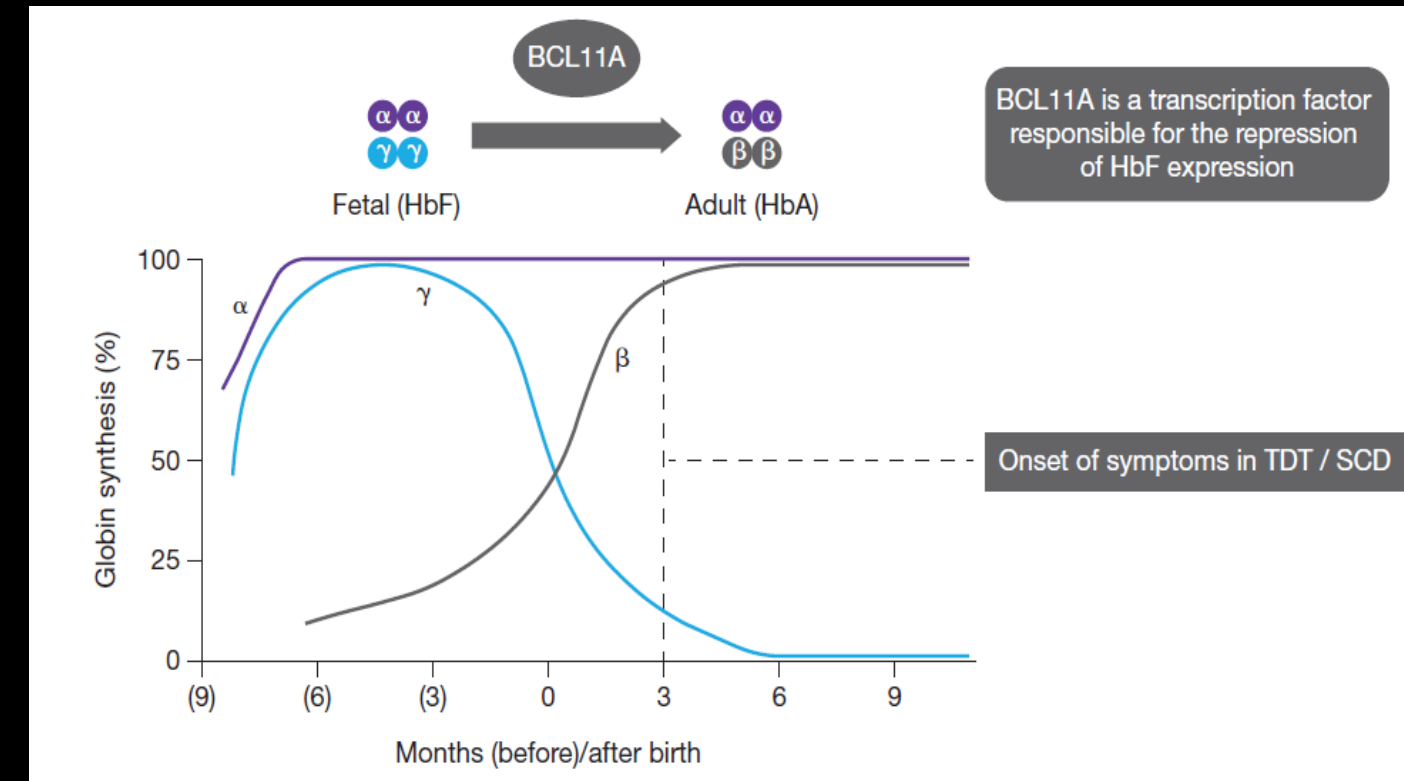


LG-EU-0031 v1
Accessed 31 Aug 2018.

*There have been significant decreases in in transfusion-transmitted infections due to improvement in blood screening.^[c,d]
a. Cappellini MD, et al. *Thalassaemia International Federation*. 3rd ed. 2014; b. Rund D, et al. *N Engl J Med*. 2005;353:1135-1146. c. Schreiber GB, et al. *N Eng J Med*. 1996;334:1685-1690. d. FDA. *Fatalities Reported to the FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for FY2016*. 2016.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

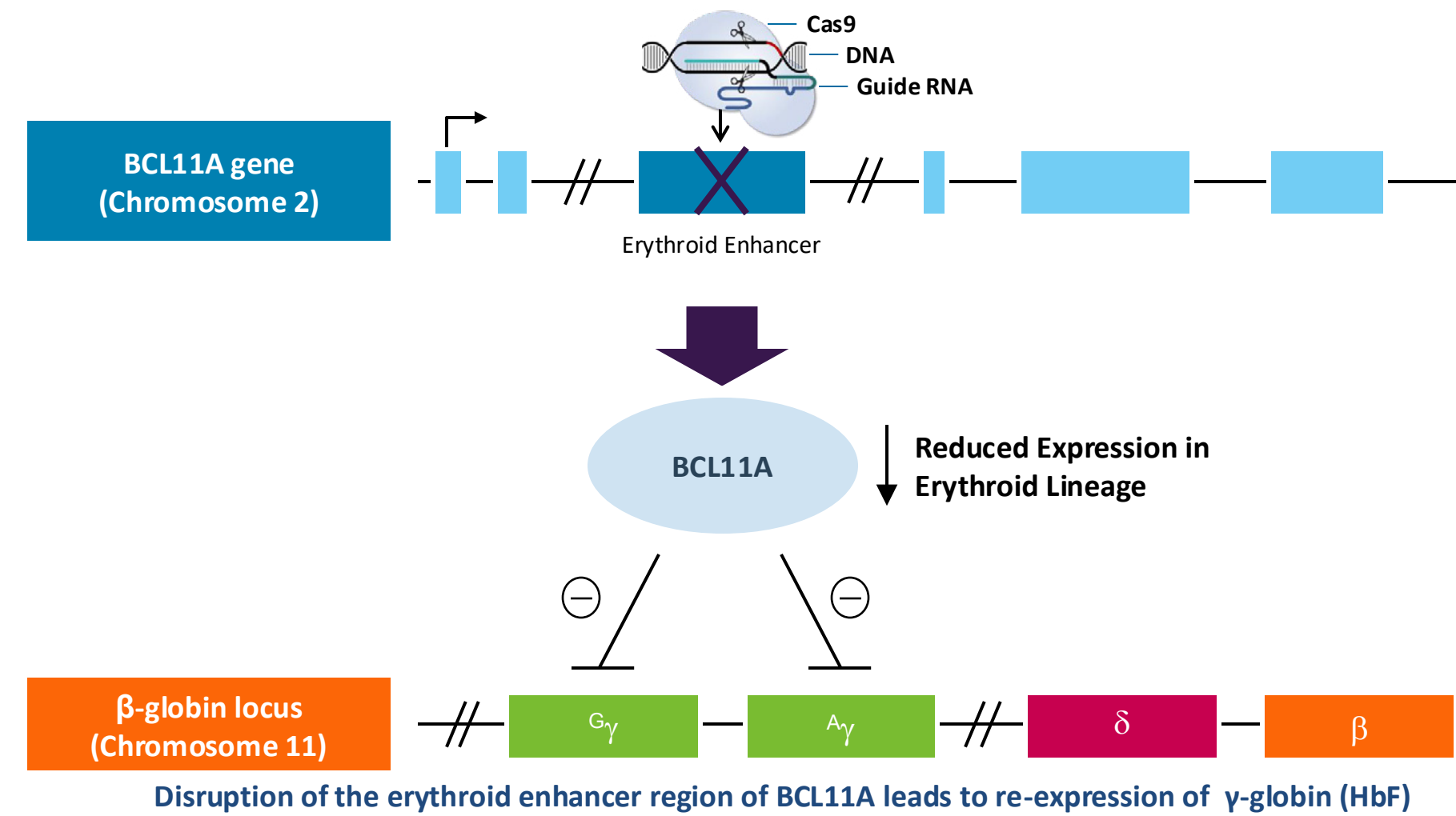
CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia



Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, Foell J, de la Fuente J, Grupp S, Handgretinger R, Ho TW, Kattamis A, Kernytsky A, Lekstrom-Himes J, Li AM, Locatelli F, Mapara MY, de Montalembert M, Rondelli D, Sharma A, Sheth S, Soni S, Steinberg MH, Wall D, Yen A, Corbacioglu S. *N Engl J Med* 2021;384:252-260.

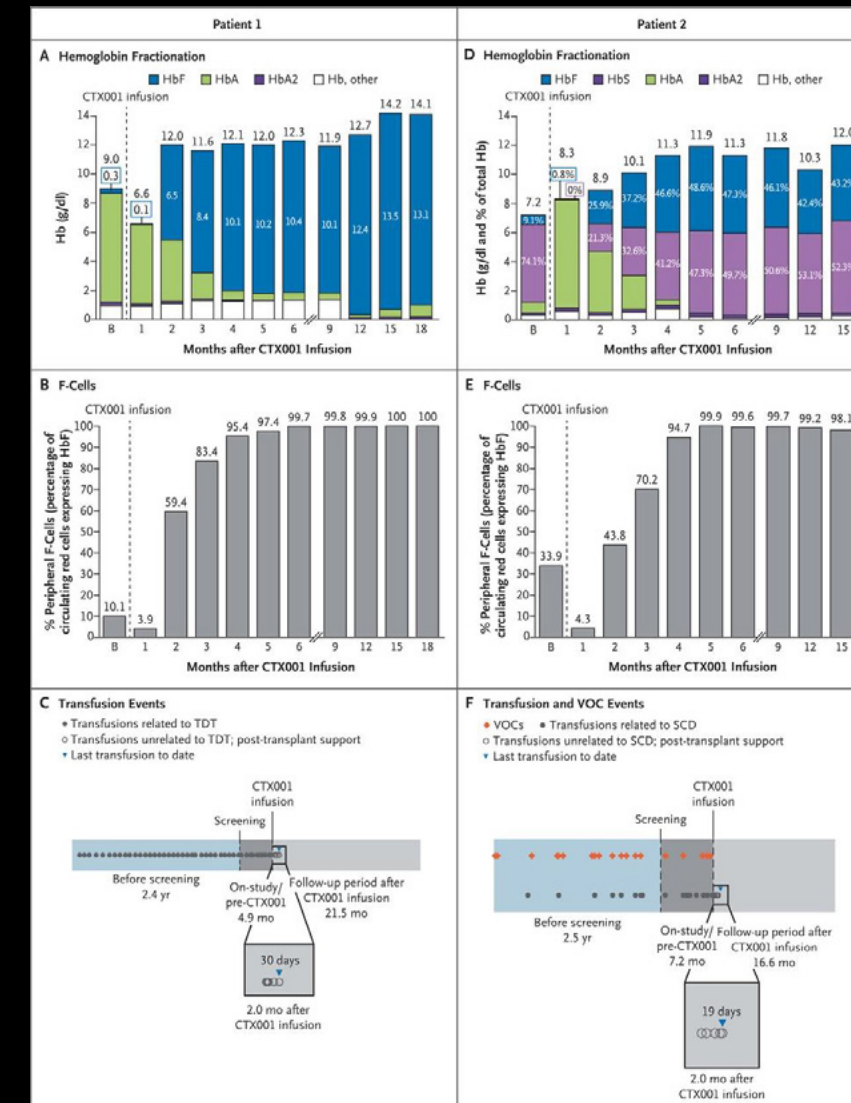
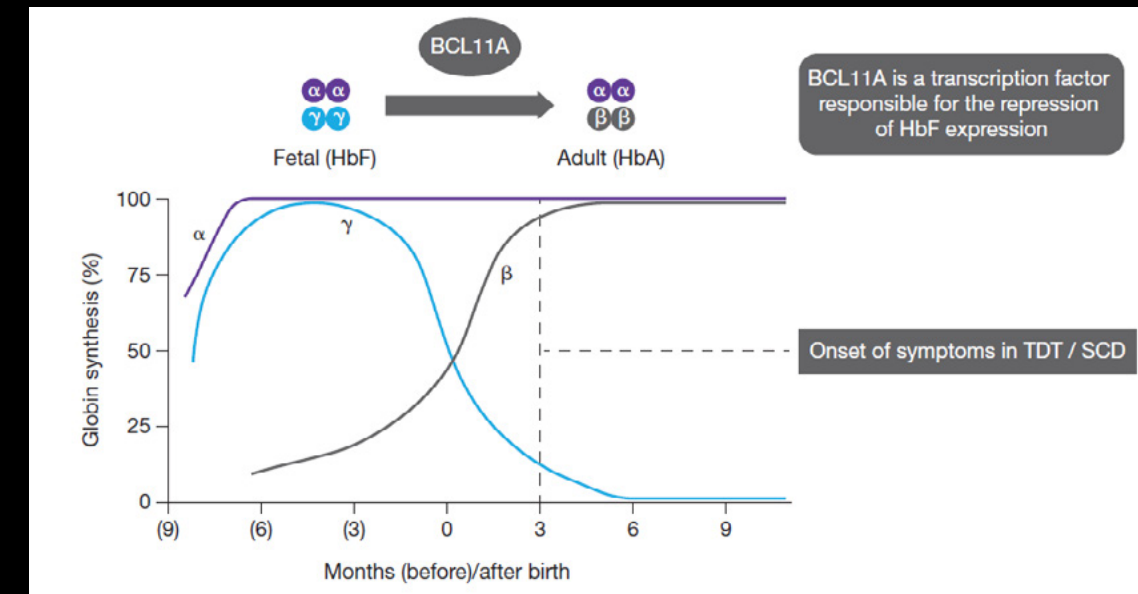
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

This approach disrupts the BCL11A erythroid enhancer, which plays a major role in the silencing of γ -globin expression



1. CRISPR Therapeutics, 2018; 2. NCT03655678, available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678> (accessed February 2020).

CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia



Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, Foell J, de la Fuente J, Grupp S, Handgretinger R, Ho TW, Kattamis A, Kemytsky A, Lekstrom-Himes J, Li AM, Locatelli F, Mapara MY, de Montalembert M, Rondelli D, Sharma A, Sheth S, Soni S, Steinberg MH, Wall D, Yen A, Corbacioglu S. N Engl J Med 2021;384:252-260.





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia

F. Locatelli, P. Lang, D. Wall, R. Meisel, S. Corbacioglu, A.M. Li, J. de la Fuente, A.J. Shah, B. Carpenter, J.L. Kwiatkowski, M. Mapara, R.I. Liem, M.D. Cappellini, M. Algeri, A. Kattamis, S. Sheth, S. Grupp, R. Handgretinger, P. Kohli, D. Shi, L. Ross, Y. Bobruff, C. Simard, L. Zhang, P.K. Morrow, W.E. Hobbs, and H. Frangoul, for the CLIMB THAL-111 Study Group*

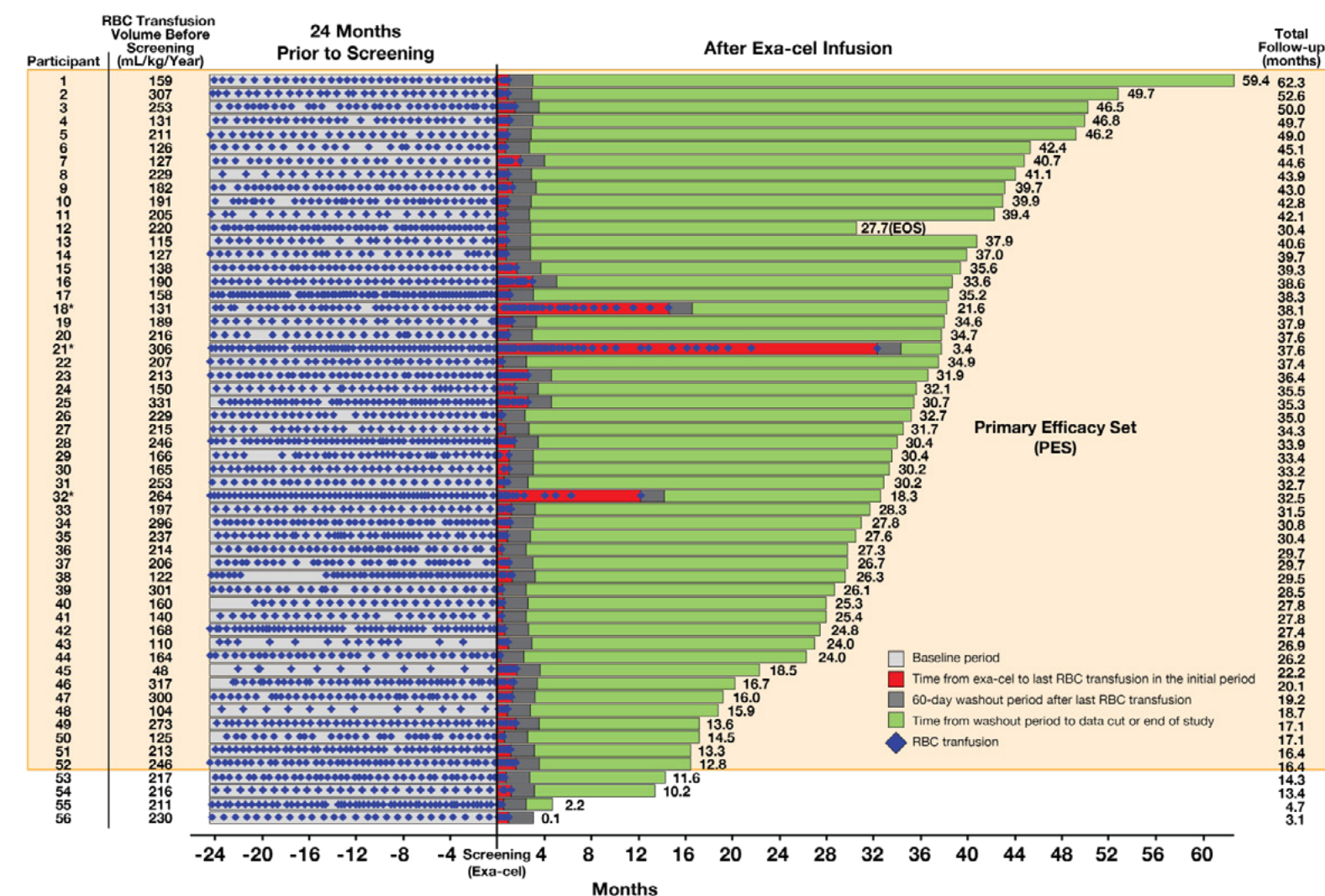
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease

H. Frangoul, F. Locatelli, A. Sharma, M. Bhatia, M. Mapara, L. Molinari, D. Wall, R.I. Liem, P. Telfer, A.J. Shah, M. Cavazzana, S. Corbacioglu, D. Rondelli, R. Meisel, L. Dedeken, S. Lobitz, M. de Montalembert, M.H. Steinberg, M.C. Walters, M.J. Eckrich, S. Imren, L. Bower, C. Simard, W. Zhou, F. Xuan, P.K. Morrow, W.E. Hobbs, and S.A. Grupp, for the CLIMB SCD-121 Study Group*

Durable Transfusion Independence After Exa-cel: Transfusion Independence Achieved in 94.2% and Maintained Up to 5 years



Durable transfusion independence (T12) achieved in pivotal study CLIMB THAL-111

- 49 of 52 evaluable participants (94.2%) achieved T12
- Mean duration of transfusion independence 31.0 months (range 12.8 to 59.4)

Three participants that did not achieve T12 in pivotal study CLIMB THAL-111 had substantial clinical benefit

- 2 participants stopped RBC transfusions and achieved T12 in CLIMB-131: transfusion independence duration of 21.6 and 14.3 months
- 1 participant stopped RBC transfusions and went 10.6 months without a transfusion before a transient episode of anemia (related to a viral gastroenteritis); participant has been transfusion free for 3.4 months since this event

Locatelli et al. EHA 2024

* participant who did not achieve T12

Primary Efficacy Set includes participants who were followed for ≥16 months after exa-cel infusion (evaluable for primary & key secondary endpoints).

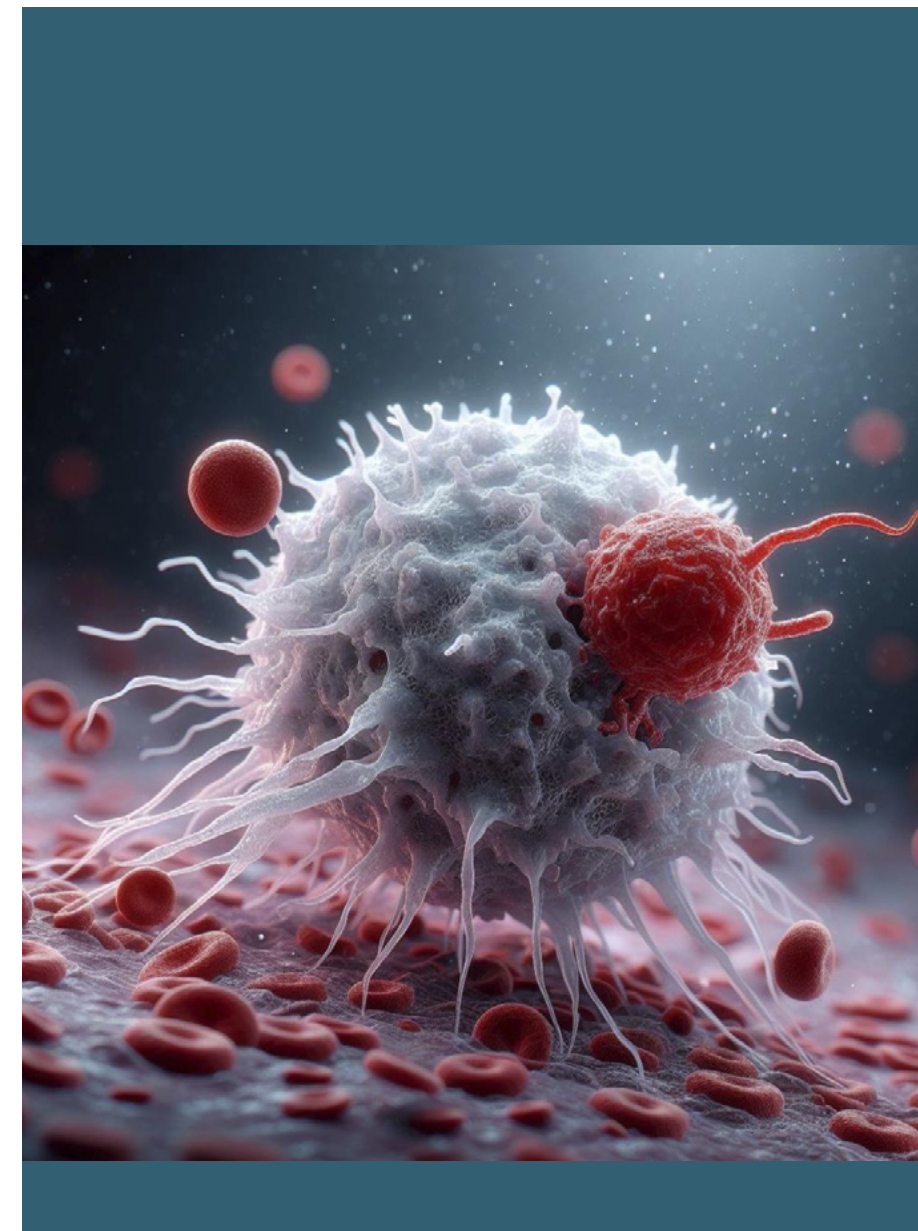
EOS, end of study; exa-cel, exagamglogene autotemcel; RBC, red blood cell; T12; proportion of participants transfusion independent for ≥12 consecutive months while maintaining a weighted average hemoglobin ≥9 g/dL.

LIFE SCIENCE HUB REGIONE PUGLIA (LSH-PUGLIA)

- ◆ LSH Puglia si propone di dar vita a un ecosistema infrastrutturale integrato per le scienze della vita finalizzato allo sviluppo pre-clinico e clinico di nuovi approcci terapeutici basati su terapie cellulari innovative e alla loro diffusione in tutta l'Italia meridionale, coinvolgendo l'intera rete di ospedali oncologici. Due poli tecnologici sinergici e complementari: HUB di Bari per le scienze omiche, le scienze farmaceutiche, la bioinformatica e Big&Open Data, e HUB di Lecce per le Nanobiotecnologie.
- ◆ Gli IRCCS Ospedale Pediatrico Bambin Gesù e Policlinico Gemelli di Roma svolgeranno un ruolo determinante nel trasferimento tecnologico delle terapie più avanzate in ambito oncologico e nella formazione di personale specializzato.



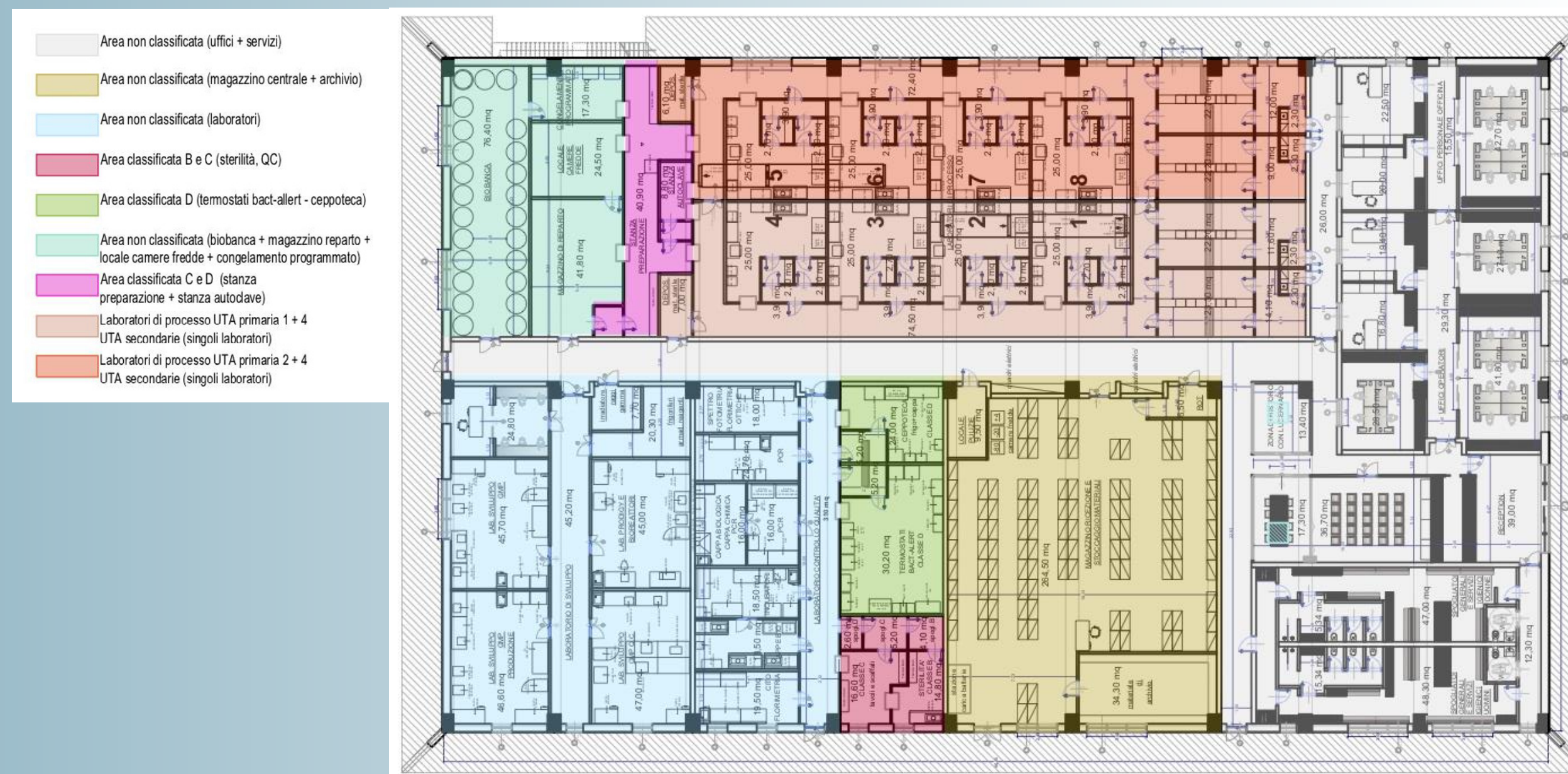
- ◆ A tal fine nei primi quattro anni di progettualità verrà avviato il progetto pilota “CHIMERA” finalizzato all'utilizzo di tecnologie d'immunoterapia adottiva basate sull'infusione di cellule T linfocitarie esprimenti recettori chimerici (CAR T) per la cura di patologie refrattarie ai trattamenti convenzionali.



**CELL FACTORY - CENTER
FOR GENE THERAPY – LECCE**
OFFICINA FARMACEUTICA PER TERAPIA GENICA



LAYOUT ZONE UTA



Obiettivi Specifici

OS1 - Polo High Tech Bari - Realizzazione/potenziamento di un polo tecnologico per le scienze omiche, le scienze farmaceutiche, l'ingegneria cellulare e la bioinformatica per la gestione e analisi di *Big&Open Data*

OS2 - Polo High Tech Lecce - Realizzazione/potenziamento di un polo tecnologico per lo sviluppo di nuove piattaforme high tech per diagnosi precoce non invasiva e terapie personalizzate basate su *Advanced Therapeutical Medicinal Products (ATMP)*

OS3. Progetto pilota "Chimera": Realizzazione del progetto pilota "Chimera" per l'immunoterapia mediante cellule CAR-T geneticamente modificate per essere reindirizzate sul bersaglio specifico. Nell'OS3, inoltre, sarà data una particolare enfasi anche alle attività di sviluppo di nuovi prodotti CAR T o CAR NK, all'impatto del microbiota nella modulazione della tossicità e della risposta alla terapia dei pazienti, nonché allo studio approfondito della neurotossicità associata all'uso clinico dei prodotti CAR T.

OS4 - Ecosistema regionale per l'incubazione ed accelerazione di start up e supporto a grandi aziende nel settore *biotech-farmatech-medtech*

Le Terapie Avanzate: un'opportunità per il Paese

- ✓ Per rendere competitivo il Paese sullo scacchiere scientifico internazionale;
- ✓ Per rendere sostenibili queste terapie, garantendo investimenti anche nelle patologie più rare;
- ✓ Per offrire sbocchi occupazionali a giovani talenti, maturati nel mondo accademico italiano;
- ✓ Per attrarre investimenti industriali, replicando modelli di successo win-win tra strutture pubbliche e istituzioni private;

Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

[Torna all'inizio](#)