

**DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE**n. 369 DG del 11 SET 2019**OGGETTO****ACCORDO QUADRO DI COLLABORAZIONE TRA LA FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI E IL POLICLINICO SAN MATTEO DI PAVIA
PER LO SVILUPPO DI TERAPIE CON CAR T CELLS**

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria
Il dirigente della struttura complessa
Gestione Amministrativa
Servizi Sanitari e Convenzioni
(Paola De Martino)

In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

- si provvede alle registrazioni contabili.
 il provvedimento non comporta registrazioni contabili, né impegni finanziari futuri.

Il dirigente della struttura complessa
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione
(Giacomo Boscagli)

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	Dott. Andrea Frignani	Dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 10 (dieci) pagine
di cui 6 (sei) pagine di allegati parte integrante
Fascicolo n. 1.1.03-433/2019

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL



IL DIRETTORE GENERALE

vista l'istruttoria effettuata dal dirigente del procedimento della s.c. Gestione Amministrativa Servizi Sanitari e Convenzioni che attesta quanto segue:

premesse che l'introduzione in campo ematologico della terapia con chimeric antigen receptor T cells (CARTs), destinata a pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria alla terapia di prima linea e da linfoma diffuso a grandi cellule recidivato/refrattario a due linee di terapie, rappresenta una strategia immunoterapica di ultimissima generazione configurandosi come un nuovo e complesso approccio terapeutico contro la malattia;

considerato che:

la Fondazione INT

- è centro oncologico di riferimento nazionale e polo di eccellenza per le attività di ricerca pre-clinica, traslazionale e clinica e di assistenza;
- possiede i requisiti infrastrutturali e logistici necessari per l'impiego di terapia con CARTs in particolare:
 - centro di aferesi presso cui effettuare la raccolta dei linfociti del paziente secondo protocolli specifici;
 - laboratori afferenti al Tissue Establishment con competenza adeguata nella gestione di prodotti cellulari;
 - reparto di degenza con caratteristiche idonee ad affrontare complicanze acute come quelle legate ai trapianti allogenici di cellule emopoietiche;
 - stanza di reinfusione CARTs attrezzata per un livello di contenimento del rischio biologico di grado 2 con conseguente formazione specifica del personale preposto;
 - Unità di Terapia Intensiva per affrontare l'insorgenza di eventuali complicanze;
 - Ambulatorio di follow-up per i controlli legati allo stato di malattia del paziente;

il Policlinico San Matteo di Pavia

- è centro polispecialistico con forte integrazione delle attività di assistenza, didattica e ricerca;
- possiede i seguenti requisiti infrastrutturali e logistici necessari per l'impiego di terapia con CARTs:
 - Cell Factory: laboratorio ad alta tecnologia, autorizzata alla produzione cellulare dalle autorità competenti, presso cui avviene la preparazione delle CARTs secondo specifici protocolli;
 - Laboratori BL3: ambienti di produzione a pressione negativa (BL3) necessari per la preparazione di CARTs;

rilevato che:

- la Fondazione INT ha esperienza nell'implementazione di una CAR T-cell team avendo trattato pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule, ma non è dotata di una Cell Factory per la produzione di cellule;
- il Policlinico San Matteo di Pavia ha maturato esperienza pluridecennale nella terapia cellulare preparata nella Cell Factory operativa interna, già dotata di laboratori BL3;



visti

- l'art. 15 della Legge 7 agosto 1990 n. 241 che prevede la possibilità per le amministrazioni pubbliche di concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune;
- le Linee Guida del Ministero della Salute n. 2/96, capitolo 5, favoriscono il ricorso a convenzioni tra Enti diversi, nell'ambito dei più generali interventi di cooperazione, per la realizzazione di programmi comuni di interesse sanitario;
- la L.R. n. 23 dell'11 agosto 2015 e la D.G.R. X/4702 del 29 dicembre 2015, prevedono anche l'attivazione di una rete integrata di servizi sul territorio finalizzata all'erogazione di prestazioni, che assicurino la presa in carico della persona e che garantiscano ai pazienti la continuità assistenziale, attraverso un processo di integrazione tra le strutture sanitarie;

rilevato che le parti hanno ravvisato l'opportunità, in ragione delle rispettive finalità istituzionali, di stipulare un accordo che consenta, attraverso la complementarità e le sinergie delle competenze di alto livello dei due IRCCS, di creare un polo pubblico in Lombardia per il trattamento e la produzione di CARTs per i pazienti ematologici e raggiungendo rapidamente risultati non altrimenti ottenibili se non con grandi investimenti e tempi lunghi;

visto l'accordo quadro di collaborazione per lo sviluppo di terapie con CAR T cells, sottoscritto in data 2 luglio 2019 dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e ^{o.d.l.c.a.} ~~La~~ Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo ~~INT e dal Policlinico San Matteo~~, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

16 SET 20
Corretto
d'ufficio

dato atto che presupposti e finalità dell'accordo in questione sono compatibili con le attività della Fondazione INT e con le finalità e i compiti istituzionali del Servizio Sanitario nell'ambito dei sistemi regionali dei contraenti;

verificato che dal presente provvedimento non derivano oneri diretti né impegni finanziari futuri a carico della Fondazione;

considerato che nulla osta alla pubblicazione del presente provvedimento in versione integrale all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e dell'art. 17, c. 6 della L.R. n. 33/2009 nel testo vigente;

dato atto dell'attestazione di regolarità dell'istruttoria sotto il profilo sia tecnico sia di legittimità nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;

richiamata la determinazione del Direttore Generale n. 311DG del 29 settembre 2017, avente ad oggetto "Disposizioni a carattere gestionale del Direttore Generale";

D E T E R M I N A

- 1- di adottare l'accordo quadro di collaborazione per lo sviluppo di terapie con CAR T cells, sottoscritto in data 2 luglio 2019 dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e



16 SET 2019

**Corretto
d'ufficio**

- ~~DA~~ La Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo INT e dal Policlinico San Matteo, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- 2- di dare atto che presupposti e finalità dell'accordo sono compatibili con le attività della Fondazione e con le finalità e i compiti istituzionali del Servizio Sanitario nell'ambito del sistema regionale lombardo;
 - 3- di dare atto che dal presente provvedimento non derivano oneri diretti né impegni finanziari futuri a carico della Fondazione;
 - 4- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e dell'art. 17, c. 6 della L.R. n. 33/2009 nel testo vigente.

IL DIRETTORE GENERALE

(dott. Stefano Manfredi)



Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



4170600

PGEN/ E - 08/07/2019 - 0009479

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano

SP: DG

ACCORDO QUADRO DI COLLABORAZIONE TRA ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI E POLICLINICO SAN MATTEO PER LO SVILUPPO DI TERAPIE CON CAR T CELLS

La recente introduzione in campo ematologico della terapia con chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) dirette contro l'antigene di superficie dei linfociti B chiamato CD19, è destinata a cambiare radicalmente la prognosi dei pazienti giovani (fino a 25 anni) affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) recidivata/refrattaria alla terapia di prima linea e dei linfomi diffusi a grandi cellule recidivati/refrattari che abbiano fallito almeno due linee di terapia.

Il follow-up a lungo termine degli studi che hanno portato all'approvazione da parte di FDA di queste terapie cellulari hanno dimostrato una sopravvivenza a distanza di 1 anno dalla terapia del 79% per i pazienti pediatrici affetti da LLA (Kymriah® Novartis, ELIANA trial). Per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule invece, i risultati del follow-up a 18 mesi dimostrano una sopravvivenza globale del 52% (Yescarta®, Kite pharmaceuticals, ZUMA-1 trial). Nel linfoma diffuso a grandi cellule è stato di recente registrato dalla FDA Kymriah con risultati sempre di grande interesse. In entrambi i casi i risultati sono estremamente promettenti considerando che la popolazione di pazienti trattati non avrebbe avuto alternative terapeutiche con finalità curativa. I primi dati a lungo termine nei linfomi dimostrano la presenza di remissioni durature a due anni in circa il 40% dei pazienti.

Considerando gli studi in corso è molto probabile che nei prossimi anni questo tipo di terapia si dimostri efficace in altre malattie ematologiche o addirittura in neoplasie solide. Attualmente sono in corso diversi studi clinici che utilizzano la tecnologia CAR-T in diverse patologie e contro diversi bersagli antigenici differenti dal CD19.

Oltre che l'enorme potenziale terapeutico, gli studi clinici con CAR-T hanno dimostrato quanto sia fondamentale possedere un'infrastruttura adatta all'utilizzo ed alla gestione di queste terapie cellulari. Tale infrastruttura non coinvolge solamente le industrie farmaceutiche nel complesso percorso di produzione CAR-Ts, ma soprattutto le strutture sanitarie che vogliono utilizzare queste tecnologie e le *cell factories* che devono produrre delle cellule per le sperimentazioni cliniche.

Infatti, avendo in mente il processo richiesto per ottenere le CAR-T pronte da reinfondere al letto del paziente, si capisce come sia necessario innanzitutto una infrastruttura logistica e organizzativa adeguata per garantire una adeguata raccolta dei linfociti del paziente e quindi la loro conservazione fino alla somministrazione di un prodotto biologico in sicurezza. Il tempo stimato per la produzione di queste cellule dal momento della leucoferesi fino alla somministrazione è stimato intorno alle 4 settimane circa.

Fase di screening del paziente → Leucoferesi → Eventuale chemioterapia per controllare la malattia → ricovero per la terapia linfodepletiva → Infusione delle CAR-T

Una volta che il prodotto è stato infuso al paziente, il profilo di tossicità acuta (sindrome da rilascio citochinico, neurotossicità) di queste terapie fa sì che il paziente necessiti di uno stretto monitoraggio clinico durante i primi 14 giorni dalla somministrazione. Inoltre, data la potenziale insorgenza di complicanze specifiche a lungo termine (replicazione retro virale, oncogenesi inserzionale), c'è bisogno di uno specifico follow-up fino a 15 anni richiesto da EMA per monitorare la possibile insorgenza di queste particolari problematiche.



Partendo da queste premesse e dall'organizzazione adottata dai centri che per primi nel mondo hanno iniziato ad utilizzare questa metodica, risulta chiaro come siano necessari tre livelli di competenza per gestire le CARTS: infrastrutturale/logistico, organizzativo e clinico. Ovviamente nel caso studi clinici accademici nel campo della CARTS si deve aggiungere la parte di logistica e di competenze relative alla *Cell Factory*.

1. Criteri condivisi a livello internazionale per accreditare un centro all'uso delle CARTS, requisiti infrastrutturali/logistici

Le strutture che vogliono impiegare terapie con CARTS necessiteranno dei seguenti requisiti:

- **Centro di aferesi** dove effettuare la raccolta dei linfociti del paziente secondo i protocolli stabiliti dalle case farmaceutiche: tali centri devono attestare la loro competenza nell'esecuzione della raccolta aferetica dimostrando di saper applicare i protocolli richiesti mantenendo quelli che sono gli standard di qualità ritenuti fondamentali per la raccolta di una quantità adeguata di cellule da inviare alla *cell factory* per la manipolazione genetica.
- **Laboratori afferenti al Tissue Establishment**: è necessaria la presenza di laboratori (aree) e di operatori che abbiano già dimostrato una competenza adeguata nella gestione di prodotti cellulari. Questo è valido non solo per la conservazione delle CARTS, una volta create dalla *Cell Factory*, ma anche della corretta gestione durante la fase di scongelamento fino al momento della reinfusione.
- **Reparto di degenza**: il paziente che deve sottoporsi a terapia con CARTS necessita di un reparto di degenza, nel contesto di un centro accreditato JACIE per il trapianto allogenico, dove possa eseguire:
 - I. la chemioterapia linfodepletiva necessaria prima della infusione di CARTS (da eseguirsi in un intervallo compreso tra -14 e -2 giorni prima della reinfusione);
 - II. un monitoraggio clinico stretto da eseguire fino a 7-10 giorni dopo l'infusione delle CARTS;
 - III. l'eventuale somministrazione di terapie di supporto nel caso di insorgenza di complicanze legate alla terapia cellulare che non richiedano un ricovero in Terapia Intensiva.

Tali caratteristiche identificano gli attuali reparti di degenza ematologici con competenza trapiantologica come i candidati più appropriati per ricoprire tale ruolo. Infatti, questo tipo di reparti ha già un'esperienza consolidata nella gestione delle somministrazioni di chemioterapie. Inoltre, i reparti di Ematologia si ritrovano spesso a gestire delle complicanze acute più tipiche di unità di terapia sub intensiva, per esempio nei casi di complicanze acute legate ai trapianti allogenici di cellule emopoietiche. Infine, lo stesso personale medico e infermieristico possiede già una consolidata esperienza nella gestione di terapie cellulari derivante dall'esecuzione di trapianti autologhi e allogenici di cellule emopoietiche.

- **Stanza di reinfusione CARTS**: le cellule CARTS ricadono a livello europeo nella categoria di prodotti di terapia genica con finalità medica, pertanto il loro utilizzo viene regolamentato sotto la direttiva 2001/20/EC e le normative nazionali riguardanti l'utilizzo di prodotti geneticamente modificati. Per ottenere questa approvazione, sarà quindi necessario soddisfare i requisiti ambientali e del personale sanitario legati al rischio di maneggiare tali prodotti. In Italia si faccia riferimento al Decreto legislativo n.206 del 12 aprile 2001. Nello specifico, la stanza dove avviene la somministrazione di CARTS deve essere attrezzata per avere un livello di contenimento del rischio biologico di grado 2 che prevede per esempio: presenza di strutture per il lavaggio e la decontaminazione del personale, specifica formazione del personale che adopera la stanza, inattivazione dei prodotti biologici nei materiali e nei rifiuti contaminati. Queste stanze sono in genere richieste nei protocolli sperimentali e non sono al



momento richieste per l'utilizzo delle cellule commerciali. L'Istituto Nazionale dei Tumori è comunque dotato da molti anni di una stanza con queste caratteristiche.

- **Unità di Terapia Intensiva:** da tutti gli studi eseguiti con CARTS, è stata segnalata l'insorgenza di complicanze specifiche come la sindrome da rilascio citochinico (CRS) e la neurotossicità acuta (ICANS). In un 15-30% degli studi la CRS è stata di grado 3-4, ovvero di gravità tale da richiedere spesso un ricovero in Terapia Intensiva. Per quanto riguarda la ICANS invece, l'incidenza segnalata è minore, intorno al 5-30%. Tuttavia, nella maggior parte di questi casi si è resa comunque necessaria la permanenza in Terapia Intensiva. Sebbene le complicanze acute legate alle CARTS rispondano di solito in maniera pronta ai protocolli immunosoppressivi proposti dalle varie aziende farmaceutiche, è necessaria avere a disposizione un reparto di Terapia Intensiva che garantisca la disponibilità a ricoverare questo tipo di pazienti almeno durante il periodo precoce post somministrazione CARTS, soprattutto per la ipossia e la ipotensione. L'Istituto Nazionale dei Tumori ha una stanza in terapia intensiva dedicata a questi pazienti.
- **Ambulatorio di follow-up:** una volta che il paziente ha ricevuto la terapia CARTS ed ha superato la fase iniziale dove si ha un rischio tangibile di complicanze acute, può avvenire la dimissione e quindi il passaggio in cura in regime ambulatoriale. In questo setting diviene fondamentale avere a disposizione un personale medico in grado sia di eseguire i controlli legati allo stato di malattia del paziente, sia di eseguire accertamenti più specifici legati a complicanze a lungo termine potenzialmente generati dalla terapia con CARTS. Tali complicanze, essenzialmente legate sia all'uso di un prodotto trattato con vettori retro virali (oncogenesi inserzionale, replicazione virale), sia ad un aumento delle complicanze infettive legate all'ipogammaglobulinemia dovuta alla deplezione delle cellule B, necessitano di un'adeguata preparazione del personale medico che si prende in carico la gestione di tali pazienti.

2) Criteri per accreditare un centro alla produzione delle CARTS, requisiti logistici

- **Cell Factory:** laboratorio ad alta tecnologia dove avviene la preparazione delle CARTS secondo specifici protocolli sperimentali, elaborati, convalidati e sottomessi per approvazione alle autorità regolatorie. Tali strutture devono aver ricevuto un'autorizzazione dalle autorità regolatorie a svolgere la funzione di produzione di prodotti cellulari per terapie avanzate. Nel Policlinico San Matteo è attiva dal 2005 la cell factory che è fra le più produttive d'Italia.
- **Laboratori BL3:** la normativa vigente a livello europeo richiede che le Cell Factories impegnate nella manipolazione di CART prodotte mediante trasferimento virale, tecnica attualmente utilizzata per la preparazione di CART commerciali, debbano essere dotate di ambienti di produzione a pressione negativa (laboratori BL3) in classe di contenimento B, strutture che, in Italia, sono autorizzate all'attività dal Ministero della Salute. Il Policlinico San Matteo ha una struttura di questo tipo che è operativa dal 1997.

3) Requisiti per un centro dedicato all'uso delle CARTS commerciali o accademiche, competenze cliniche e laboratoristiche

I centri che hanno iniziato ad utilizzare la terapia con CARTS, si sono fin da subito resi conto di come l'utilizzo di questo tipo di prodotti necessiti di un gruppo di lavoro contenente diversi specialisti, non solo medici, in grado di gestire con sicurezza l'utilizzo di queste terapie.

In particolare le figure identificate nelle diverse fasi di terapia sono di seguito riportate:

a) VALUTAZIONE DEL PAZIENTE PER TERAPIA CON CARTS:

- **Medico con competenza nella gestione CARTS**, sia in termini di effetti terapeutici sia di gestione clinica della terapia.
- **Data manager/centro coordinatore** che possa controllare l'effettiva disponibilità di CARTS (gli "slots" allocati dalla azienda farmaceutica) e la stima prevista del tempo necessario al processo di produzione. Inoltre, in questa fase si segnala che la creazione di una rete nazionale che possa non solo registrare i pazienti che hanno ricevuto questa terapia, ma anche segnalare i possibili centri che hanno degli studi clinici aperti con CARTS potrebbe aiutare i pazienti a trovare sul territorio nazionale delle soluzioni terapeutiche potenzialmente salvavita evitando dei viaggi all'estero, spesso eccessivamente costosi per il paziente e la sua famiglia.

b) FASE DI AFERESI:

- **Medico trasfusionista** con esperienza nei protocolli di linfocitoaferesi previsti dalla terapia con CARTS.

c) FASE DI PONTE ("BRIDGING") TRA AFERESI E REINFUSIONE DI CARTS:

- **Medico ematologo**, non necessariamente esperto di terapia con CARTS ma esperto della patologia ed in grado di valutare l'eventuale necessità di somministrare una chemioterapia per controllare la malattia tumorale durante le 4 settimane che intercorrono tra aferesi e reinfusione. E' noto come negli studi clinici multicentrici che hanno portato all'applicazione di CARTS in più centri, il problema del ritardo tra aferesi e reinfusione di CARTS abbia portato non poco raramente a problemi nel riuscire a controllare una malattia aggressiva e spesso chemiorefrattaria.
- **Medico con competenza nella gestione CARTS** che possa valutare insieme al collega ematologo lo stato di malattia del paziente prima della reinfusione di CARTS. E' noto come i pazienti che vengono avviati a questa terapia in fasi non controllate di malattia non traggano un beneficio a lungo termine da questa terapia cellulare.

d) FASE DI PRODUZIONE DELLE CARTS:

Nella leucemia linfoblastica e nel linfoma diffuso a grandi cellule esistono due prodotti commerciali già approvati da EMA che potranno essere disponibili in Italia nei prossimi mesi e quindi l'Istituzione che vuole trattare dei pazienti dovrà solo seguire le istruzioni delle industrie farmaceutiche per la raccolta e l'invio dei linfociti del paziente.

Diverso è il caso dello studio di nuove indicazioni terapeutiche o di nuovi prodotti che richiede quindi una *Cell Factory* per la produzione ed una struttura in grado di elaborare e sottomettere protocolli sperimentali di terapia cellulare alle autorità regolatorie.

e) FASE DI INFUSIONE:

- **Medico con competenza nella gestione CARTS** che abbia sviluppato una competenza nella somministrazione di terapie cellulari. Si segnala come nei centri USA che hanno già implementato questa terapia abbiano fatto coincidere la figura del medico esperto di trapianto di cellule staminali emopoietiche come la figura indicata per questo ruolo, data l'esperienza nel maneggiare prodotti cellulari. Si segnala come prima della reinfusione delle CARTS al paziente, sia necessaria la somministrazione di chemioterapia linfodepletiva da 2 a 14 giorni prima.
- **Tecnici di laboratorio con esperienza in manipolazione cellulare**. Queste figure, già presenti a livello del *Tissue Establishment* di un centro che esegue trapianti di cellule staminali emopoietiche, sono essenziali per quello che riguarda la conservazione del prodotto CARTS inviato dalla azienda farmaceutica o dalla Cell factory e pronto ad essere reinfuso. Inoltre il trasporto dal laboratorio al



reparto necessità di particolari precauzioni e indicazioni specifiche al fine di ridurre al minimo la possibilità che il prodotto cellulare possa essere danneggiato prima della reinfusione al paziente.

- **Personale infermieristico adeguatamente addestrato** alle procedure necessarie da eseguire prima di una reinfusione di un prodotto cellulare.

f) FASE PRECOCE POST REINFUSIONE (dal giorno 0 al giorno +30):

- **Medico con competenza nella gestione CARTS** che sia stato adeguatamente istruito riguardo le tossicità specifiche di questa terapia cellulare e degli effetti collaterali legati alla chemioterapia linfodepletiva pre CARTS. Durante la fase precoce, le due complicanze specifiche più frequenti legate alla terapia con CARTS sono la sindrome da rilascio citochinico (CRS) e la neurotossicità (ICANS). Tutte le aziende che hanno prodotto queste terapie hanno sviluppato dei protocolli di gestione di queste complicanze. Il medico di reparto con competenza in CARTS ha la funzione chiave di valutare il grado di tossicità e quindi decidere se trattare il paziente nel reparto di degenza o se richiedere il ricovero in Terapia Intensiva nel caso il paziente fosse instabile.
- **Medico intensivista/rianimatore** che sia stato adeguatamente informato della presenza di un paziente che ha ricevuto terapia con CARTS e che sappia i protocolli di gestione delle complicanze acute. Si segnala come un uso non adeguato delle terapie anti IL-6R, per esempio la somministrazione di terapia steroidea con finalità antinfiammatoria prima di aver fallito la somministrazione di tocilizumab, possa portare ad una riduzione o addirittura alla neutralizzazione dell'efficacia delle CARTS. E' di massima importanza quindi la cooperazione con i medici intensivisti per evitare che semplici errori legati alla non conoscenza dei protocolli di gestione CARTS possano portare all'annullamento di un percorso terapeutico potenzialmente salvavita per il paziente.
- **Neurologo** che sia esperto nella valutazione della neurotossicità potenzialmente riscontrabile dopo reinfusione di CARTS.
- **Personale infermieristico** adeguatamente preparato al monitoraggio dei pazienti a rischio di sviluppare complicanze potenzialmente letali in poche ore. Anche in questo caso, un'adeguata formazione infermieristica sarà necessaria per evitare di sottovalutare un'iniziale instabilità clinica del paziente senza segnalarla tempestivamente al medico.

g) FASE TARDIVA POST REINFUSIONE (dal giorno +30 e durante follow up lungo termine)

- **Medico con competenza nella gestione di CARTS**, in particolare della risposta di malattia a queste terapie, che necessita di un'adeguata esperienza nel valutare l'efficacia delle immunoterapie. La modalità di risposta infatti è differente dai farmaci chemioterapici comunemente utilizzati. Possono esserci risposte più tardive o cosiddette "pseudoprogessioni" dove l'infiammazione generata da queste cellule può essere fraintesa per una progressione di malattia dal medico non esperto. Inoltre, è necessario eseguire dei test aggiuntivi più specifici legati all'utilizzo di CARTS: una valutazione della presenza di cellule CARTS a livello ematico del paziente e la valutazione di presenza o meno di replicazione retrovirale o di oncogenesi inserzionale a livello delle cellule CARTS.
- **Radiologo** con esperienza nella valutazione di risposta di malattia dopo immunoterapie per i motivi elencati sopra.

Da tutto questo sopra elencato si evince che di fatto l'ospedale che somministrerà CAR-T cells dovrà avere formalizzato un vero "CAR-T cell team" con figure dedicate che siano adeguate come numero e competenze.

Per quanto riguarda la struttura ospedaliera un requisito di AIFA è che il reparto sia accreditato per il JACIE-trapianto allogenico e che sia stato selezionato dalla Regione di appartenenza.

L'Istituto Nazionale dei Tumori è l'unico ospedale italiano dal 2016 che ha trattato pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule all'interno di sperimentazioni (Novartis e Celgene) o nel programma di expanded access (Gilead) pertanto ha esperienza nella implementazione di una CAR T-cell team e nel trattamento di pazienti, ma non ha una Cell Factory per la produzione di cellule per studi accademici.

Il Policlinico San Matteo di Pavia ha una esperienza pluridecennale nella terapia cellulare con una Cell Factory attrezzata e ben funzionante, autorizzata alla produzione cellulare dalle autorità regolatorie e già dotata di laboratori BL3 a contenimento B inseriti nell'elenco delle strutture autorizzate del Ministero della Salute, che è completamente operativa.

4) Rilevanza della "joint venture" tra due grandi IRCCS pubblici

L'accordo tra queste due Istituzioni pubbliche consente di creare un polo pubblico in Lombardia per il trattamento e la produzione di CARTs per i pazienti ematologici. La complementarità e le sinergie delle competenze di altissimo livello messe in campo dai due IRCCS consente di raggiungere rapidamente risultati non altrimenti ottenibili se non con grandi investimenti e tempi lunghi.

In questa "joint venture" si concretizza al meglio lo spirito fondante degli IRCCS, unire la ricerca a l'assistenza per aprire nuovi orizzonti terapeutici e dare concreta speranza ai pazienti attualmente definiti orfani di cure.

Milano, 2 luglio 2019

Il Direttore Generale
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Dott. Stefano Manfredi

Il Direttore Generale
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Dott. Carlo Nicora