

Titolo dello studio

Sperimentazione clinica di Fase I/IIa multicentrica, per dimostrare la sicurezza e l'efficacia dell'immunoterapia basata su linfociti CARCIK-CD19 in pazienti pediatrici e adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche.

Introduzione e razionale

La leucemia linfoblastica acuta a cellule B è una malattia comunemente riscontrata nei bambini, rappresenta circa l'88% dei casi di leucemia, anche se può verificarsi in qualsiasi età. La chemioterapia di induzione intensiva moderna consente di raggiungere una completa remissione ematologica nella maggior parte dei pazienti pediatrici e adulti, anche se meno del 50% dei pazienti adulti sopravvive a cinque anni o più e circa il 20% dei bambini recidiva. Per questa ragione, la leucemia acuta linfoblastica B è ancora la principale causa di morte in oncologia pediatrica. Con una terapia intensiva, che può includere il trapianto di midollo osseo, la sopravvivenza complessiva dopo recidiva è circa il 40%. Le forme refrattarie, ovvero che non hanno mai raggiunto una remissione ematologica, nei bambini o negli adulti hanno una prognosi infausta e in questi pazienti non è efficace nemmeno il trapianto allogenico.

Negli ultimi anni è stata sperimentata un'immunoterapia adottiva che ha permesso di raggiungere obiettivi prima considerati irraggiungibili nello sfortunato gruppo di pazienti pediatrici e adulti con malattia refrattaria o recidivata. Questo è stato possibile grazie all'utilizzo di cellule del sistema immunitario che, dopo essere state "riprogrammate" tramite ingegneria genetica, possono diventare in grado di distinguere ed uccidere le cellule tumorali: i linfociti CAR-T (Chimeric antigen-receptor-engineered T cells). I CAR-T-CD19 sono linfociti armati con recettori chimerici anti CD19, antigene espresso intensamente dalle cellule leucemiche, che permettono il riconoscimento e l'eliminazione delle cellule patologiche e che hanno dimostrato grande potenziale antitumorale contro forme di leucemia linfoblastica particolarmente aggressive e resistenti a terapie tradizionali. Se da una parte quest'immunoterapia adottiva ha evidenziato un grande efficacia, dall'altra oltre il 30% dei pazienti ha necessitato di ricovero in terapia intensiva a causa della sindrome da rilascio massivo delle citochine (CRS). Inoltre, in studi precedenti, la preoccupazione di indurre la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) acuta ha indotto la maggior parte dei ricercatori a preferire l'uso di cellule T ottenute dal sangue periferico degli stessi pazienti per evitare l'uso di cellule T allogeniche, che però potrebbe portare a prodotti di immunoterapia mediata dai CAR subottimali, a causa di precedenti trattamenti quali chemioterapia, trapianto di midollo osseo o di co-morbidità.

I linfociti CIK (Cytokine Induced Killers), cioè linfociti-**Killer Indotti** da fattori di stimolo definiti **Citochine**, hanno caratteristiche proprie delle cellule T e proprietà specifiche delle cellule Natural Killer (NK), le quali potrebbero determinare un vantaggio in termini di efficacia e sicurezza rispetto alle cellule T nell'ambito di un'immunoterapia post-trapianto allogenico. In pazienti recidivati dopo trapianto, le cellule CIK hanno dimostrato di possedere attività anti-leucemica, rigetto verso la leucemia (Graft versus Leukemia), con un minor rischio di indurre la malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus Host Disease o GvHD) rispetto ai classici linfociti T, sia da donatori identici che da donatori aploidentici, e quindi possono rappresentare un candidato ideale per trattare la ricaduta post-trapianto. Inoltre, le cellule CIK sono costituite prevalentemente linfociti T CD8 positivi e questo può rappresentare un vantaggio rispetto alle popolazioni di cellule finora utilizzate che contengono quantità significative di cellule T CD4 positive, un elemento che potrebbe aver contribuito in modo rilevante alla grave complicanza della sindrome da rilascio massivo di citochine osservata negli studi con linfociti CAR-T.

L'approccio del presente studio di immunoterapia è innovativo in quanto impiegherà per la prima volta i linfociti CIK derivati dal donatore allogenico come popolazione immunitaria effettrice (CARCIK-CD19). Il progetto CARCIK sfrutta la metodica di trasfezione non-virale delle cellule, che potrebbe rendere la terapia cellulare più sicura rispetto ai metodi standard di trasfezione virale usati per produrre linfociti CAR-T. Questa piattaforma di immunoterapia avanzata è stata sviluppata dal centro di ricerca "Fondazione M. Tettamanti - M. De Marchi", affiliata all'Università degli Studi di Milano-Bicocca di Monza e dal Centro di Terapia Cellulare "G. Lanzani" dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Il principale obiettivo del progetto CARCIK è il riconoscimento della terapia cellulare basata su linfociti CARCIK derivate dal donatore allogenico quale terapia personalizzata efficace nel trattamento della recidiva di malattia post-trapianto con un minor rischio di tossicità, o di determinare gravi forme di GVHD, sia nei pazienti pediatrici che adulti.

Obiettivo dello studio

Il principale obiettivo del progetto CARCIK è di valutare la sicurezza ed efficacia della terapia cellulare basata su linfociti CARCIK derivate dal donatore allogenico nel trattamento della recidiva di leucemia linfoblastica acuta a cellule B post-trapianto sia nei pazienti pediatrici che adulti.

Disegno dello Studio

Studio con singolo braccio, aperto, multicentrico, di fase I / IIa per determinare:

1. Fase I: a) identificare il dosaggio massimo tollerato e /o la dose raccomandata da utilizzare nella fase IIa dello studio; b) valutare la sicurezza dell'infusione di CARCIK-CD19 in pazienti pediatrici o adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B ricaduta o refrattaria dopo trapianto allogenico

2. Fase IIa: a) valutare l'efficacia antitumorale e la sicurezza del dosaggio raccomandato di CARCIK-CD19 in pazienti pediatrici e adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B ricaduta o refrattaria dopo trapianto allogenico

Popolazione dello studio

I pazienti coinvolti saranno pazienti pediatrici o adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B ricaduta o refrattaria dopo trapianto allogenico

Criteri di inclusione

1. Bambini e adulti (1-75 anni);
2. Leucemia linfoblastica acuta a cellule B adulti e pediatriche ricadute o refrattarie dopo allotrapianto
3. Evidenza dell'espressione del tumore CD19 nel midollo osseo e / o sangue periferico mediante citometria a flusso;
4. Nessuna evidenza di GvHD acuta (aGvHD) maggiore di Grado I o GvHD cronica (cGvHD) superiore a grado lieve e non necessità di assumere agenti immunosoppressivi per almeno 30 giorni prima dell'arruolamento;
6. Nessuna evidenza di malattia infettiva in atto che ponga a rischio di sopravvivenza il paziente
7. Aspettativa di vita > 60 giorni
8. Karnofsky score ≥ 50

9. Assenza di grave malattia renale (creatinina > x 3 normale per età)

10. Assenza di malattie epatiche gravi

11. Paziente / tutore in grado di fornire un consenso informato

La durata totale dell'arruolamento sarà di circa 12-18 mesi. La durata del follow-up sarà di 12 mesi. La sicurezza e l'attività saranno valutati mensilmente per i primi 6 mesi, quindi a due mesi fino a 1 anno.

Criteri di esclusione

1. Pazienti con GvHD di grado II-IV

2. Karnofsky score <50

4. Pazienti con malattia epatica o renale come specificamente sopra

5. Malattia rapidamente progressiva che, nella stima del ricercatore, comprometterebbe la capacità di completare la terapia di studio

6. Infezione da HIV / HBV / HCV

7. Malattie non controllate, sintomatiche, intercorrenti quali insufficienza cardiaca congestizia, angina pectoris instabile e aritmia cardiaca

8. Pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale

9. Pazienti che abbiano ricevuto una terapia sperimentale negli ultimi 30 giorni prima dell'arruolamento

10. Femmine in stato di gravidanza o allattamento

End points primari

1. Identificare la “Dose limiting toxicity (DLT)” determinata dalla frequenza e gravità di insorgenza della sindrome da rilascio della citochine (CRS) (grado III-IV) nel 1° mese dopo l’infusione delle cellule CARCIK-CD19

2. Incidenza di eventi avversi e eventi avversi gravi sulla base di valutazioni di laboratorio, parametri vitali, esame obiettivo e risultati ecocardiogramma/elettrocardiogramma

End points secondari

- a. Tasso totale di remissione a 1 e 6 mesi dopo la somministrazione di CARCIK-CD19.
- b. Durata della risposta
- c. Tasso totale di remissione a 6 mesi dopo la somministrazione di CARCIK-CD19
- d. Numero di partecipanti che ottengono una malattia minima residua negativa
- e. Sopravvivenza senza recidiva, sopravvivenza libera da eventi e sopravvivenza complessiva
- f. Persistenza e quantità CARCIK-CD19 circolanti

Cosa accadrà dei risultati di questa Ricerca?

Noi aggiorneremo circa i risultati di questa ricerca annualmente. Avremo poi cura di informare tutta la comunità scientifica dei risultati ottenuti da questa ricerca pubblicandoli su riviste scientifiche o presentandoli in occasione di congressi scientifici nazionali e internazionali.