



**AVVISO DI MANIFESTAZIONE DI INTERESSE PER LA PARTECIPAZIONE AL PROGETTO:  
“Progetto di ricerca su cellule CAR-T per patologie ematologiche maligne e per tumori solidi”**

**Premessa**

Gli ultimi anni hanno visto progressivamente emergere, soprattutto grazie a studi condotti pionieristicamente da alcune delle più prestigiose istituzioni accademiche nordamericane, una nuova forma di trattamento delle neoplasie ematologiche basata sull'uso di T-linfociti geneticamente modificati per essere re-indirizzati sul bersaglio tumorale, attraverso l'impiego di proteine espresse sulla superficie cellulare linfocitaria e chiamate Recettori Antigenici Chimerici (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR). L'uso delle CAR T-cells si è dimostrato in grado di ottenere una remissione completa in più del 80% dei pazienti affetti da una leucemia linfoblastica acuta a differenziazione B-cellulare (BCP-ALL) refrattaria o recidivata dopo trattamenti convenzionali, incluso il trapianto di cellule staminali emopoietiche, e in circa il 50% dei pazienti affetti da linfomi non-Hodgkin (B-NHL) refrattari/recidivati.

Una proporzione significativa dei pazienti che hanno risposto al trattamento con cellule CAR T ottenendo una remissione completa ha mantenuto nel tempo la medesima, potendosi considerare guarita attraverso questo approccio. Grazie alla conduzione di studi multicentrici internazionali, due tipologie di CAR T-cells (Kymriah®, commercializzata da Novartis, e Yescarta®, commercializzata da Gilead) dirette contro l'antigene CD19 hanno ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio da parte prima di FDA e in un secondo tempo da parte di EMA.

A fronte degli importanti risultati ottenuti fino ad ora, si sono accumulate evidenze che la terapia con CAR T-cells può anche indurre effetti collaterali di significativa gravità, i più importanti dei quali sono rappresentati dalla Sindrome da Rilascio Citochinico (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) e dalla neurotossicità. Inoltre, limitazioni potenziali a un maggior impiego delle cellule CAR T- sono rappresentate dalla capacità manifatturiera (nel caso delle CAR T-cells, deve essere creato un prodotto specifico per ogni singolo paziente) e dai costi con cui queste terapie sono state approvate.

Dalle considerazioni soprariportate, emerge chiaramente che la terapia con cellule CAR T ha straordinarie potenzialità di cambiare lo scenario terapeutico di numerose condizioni ematologiche, ma che certamente vi è

Alleanza Contro il Cancro  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39 06.49906076/77

E-Mail: [dirigen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirigen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)

l'opportunità, o addirittura la necessità, di meglio comprendere e definire i meccanismi che regolano l'efficacia o l'eventuale tossicità associata all'impiego di questa forma d'immunoterapia, così come di sviluppare questo approccio terapeutico anche per pazienti affetti da neoplasie solide. Inoltre, l'identificazione di processi produttivi capaci di estendere la capacità manifatturiera e di ridurre i costi correlati alla generazione di cellule immunocompetenti modificate con CAR, potrebbe incrementare il numero di pazienti che beneficiano di queste terapie e ottimizzarne la sostenibilità economica in un sistema assistenziale universalistico, come è quello di cui si può vantare il nostro Paese. Infine, il notevole interesse che può essere suscitato da un approccio di questa rilevanza clinico-assistenziale, potrebbe condurre a una virtuosa collaborazione con realtà industriali operanti in ambito farmacologico, arricchendo ulteriormente il panorama delle potenziali opportunità legate allo sviluppo su base nazionale della terapia con cellule CAR T. Si creerebbe, infatti, un potenziale sinergismo virtuoso fra istituzioni accademiche e industrie farmaceutiche con l'interesse a riprodurre anche in Italia il modello di collaborazione *win-win* che ha avuto certamente un ruolo importante nello sviluppo delle CAR T-cells negli Stati Uniti.

## **Il Progetto CAR T**

La legge 17 dicembre 2018, n. 136 e la legge 30 dicembre 2018, n. 145 hanno disposto finanziamenti, pari a 10 milioni di euro ripartiti negli anni 2019 e 2020, in favore degli IRCCS afferenti alla Rete Alleanza contro il Cancro per le nuove tecnologie CAR-T per la cura dei tumori.

Il 15 aprile 2019, l'impianto progettuale, ideato da Alleanza Contro il Cancro, con Responsabile Scientifico il Prof. Franco Locatelli, è stato condiviso con gli IRCCS partecipanti nell'ambito di una riunione tenutasi presso il Ministero della Salute.

In data 5 luglio 2019, dopo aver raccolto i contributi dei singoli IRCCS, il progetto è stato assemblato a cura del coordinatore scientifico, inviato nella sua versione finale al Ministero della Salute in data 25/11/2019 e presentato a tutti gli IRCCS partecipanti nella riunione del 20/12/2019.

Alla realizzazione del progetto di cui sopra partecipano, con il coordinamento di Alleanza contro il Cancro:

- MolMed S.p.A.,
- l'Ospedale San Gerardo di Monza,
- il CNR Istituto di Biostrutture e Bioimmagini di Napoli,

nonché i seguenti IRCCS:

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS - Roma,
- Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma,
- Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. - Milano,

Alleanza Contro il Cancro  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39 06.49906076/77

E-Mail: [dirgen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirgen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)

- Fondazione Piemonte per l’Oncologia - Candiolo,
- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRST IRCCS - Meldola,
- Ospedale San Raffaele S.r.l. - Milano,
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano,
- Istituti Fisioterapici Ospitalieri - IRCCS - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma,
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" - Napoli,
- IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata - Rionero in Vulture,
- Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", IRCCS - Bari,
- Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole S.p.A. – Rozzano,
- Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova,
- Centro di Riferimento Oncologico di Aviano IRCCS - Aviano,
- Fondazione di Religione e di Culto “Casa Sollievo della Sofferenza” Opera di San Pio da Pietrelcina – San Giovanni Rotondo.

### **Scopo generale del progetto**

Come sopra riportato, ad oggi, diversi fattori concorrono a limitare l’utilizzo a piena potenzialità delle cellule CAR T e la loro effettiva applicazione per il trattamento di tutti i pazienti che potrebbero potenzialmente beneficiarne. Le capacità produttive attuali sono inferiori rispetto alla richiesta attesa e non esiste, ad oggi, una rete che consenta il coordinamento e la gestione della distribuzione dei prodotti sul territorio. A questi elementi, si deve aggiungere, inoltre, la mancanza di una standardizzazione dei processi produttivi, che rende le esperienze attualmente disponibili in Italia isolate, disomogenee e, pertanto, non confrontabili. Non da ultimo, i costi che pertengono alla produzione delle cellule CAR T sono significativi e potenzialmente limitanti il loro utilizzo su larga scala. La creazione di un *network* nazionale (aperto alla partecipazione di ulteriori imprese farmaceutiche e industriali, attraverso manifestazioni di interesse), dedicato in modo specifico allo sviluppo della tecnologia con cellule CAR ha lo scopo, attraverso l’armonizzazione e l’automazione dei processi, di abbattere questi costi e, al tempo stesso, implementare le capacità produttive.

### **Obiettivi specifici del progetto**

- definizione di processi produttivi in grado di contenere i costi correlati alla generazione di cellule CAR, valutando piattaforme di cellule CAR che consentano di somministrare con sicurezza prodotti allogenic.
- identificazione di nuovi target selettivamente espressi su cellule neoplastiche e compatibili con l’impiego clinico di CAR T.
- sviluppo preclinico di CAR T contro nuovi bersagli tumorali su tumori solidi o neoplasie ematologiche diverse da quelle della linea differenziativa B.

Alleanza Contro il Cancro  
 Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
 Tel. +39 06.49906076/77

E-Mail: [dirgen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirgen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)

- identificazione e validazione di nuove strategie per aumentare attivazione, espansione, sopravvivenza, penetrazione nei tessuti e azione citotossica delle cellule CAR T.
- strategie per migliorare il profilo di sicurezza delle cellule CAR T.

### **Oggetto del presente avviso**

Con il presente avviso Alleanza Contro il Cancro, al fine di dare massima attuazione ai principi generali dell'azione amministrativa, di derivazione comunitaria e nazionale (artt. 2 e 3 TUE, artt. 26, 45 e ss., 101 e ss. TFUE, art. 97 Costituzione, art. 1 legge 241/90) di uguaglianza, non discriminazione, parità di trattamento, libera circolazione, imparzialità e trasparenza, intende rendere noto l'avvio del progetto di cui sopra e, al contempo, aprire lo stesso alla partecipazione **a titolo gratuito** di altre imprese interessate, previa valutazione della loro qualificazione economica e professionale in relazione all'oggetto dello stesso.

A tal fine si invitano i soggetti interessati a partecipare al progetto in oggetto, a presentare la propria manifestazione di interesse.

La manifestazione di interesse dovrà contenere tutti i dati idonei ad identificare il soggetto richiedente (nome/ragione sociale, indirizzo, sede legale, numero iscrizione camera di commercio, partita iva...) e alla stessa dovranno essere allegati i documenti e autocertificazioni che dimostrino la sostenibilità finanziaria del soggetto richiedente e la qualificazione a svolgere le attività specificate nella proposta progettuale.

Più precisamente, verranno prese in considerazione manifestazioni d'interesse provenienti da realtà/soggetti richiedenti in possesso di uno o più dei seguenti requisiti di carattere economico e professionale:

- i) comprovata qualificazione e attività di durata non inferiore a 1 anno nell'ambito dell'immunoterapia con cellule CAR T;
- ii) comprovati programmi di sviluppo della prospettiva durata non inferiore a 1 anno nell'ambito dell'immunoterapia con cellule CAR T;
- iii) comprovata qualificazione e attività di *Technology Transfer* di durata non inferiore a 1 anno nell'ambito dell'immunoterapia cellulare dei tumori;
- iv) comprovata attività, di durata non inferiore a 1 anno, nella definizione di processi produttivi *clinical grade* che pertengono alla manifattura di cellule CAR T.

### **Modalità di presentazione della manifestazione di interesse**

Al fine di manifestare interesse al presente avviso, è necessario utilizzare il modello allegato (allegato A - Manifestazione di Interesse).

La manifestazione di interesse di cui all'Allegato A dovrà essere prodotta esclusivamente tramite invio all'indirizzo PEC [alleanzacontroilcancro@pec.it](mailto:alleanzacontroilcancro@pec.it) entro le ore 24.00 del 25/05/2020, tale termine è da considerarsi perentorio.

Saranno esclusi i candidati le cui domande non siano state inviate secondo le modalità sopra indicate.

Alleanza Contro il Cancro  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39 06.49906076/77

E-Mail: [dirgen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirgen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)

**Si rammenta che l'eventuale partecipazione al progetto è esclusivamente a titolo gratuito.**

### **Pubblicità**

Il presente avviso è pubblicato sul sito di Alleanza Contro il Cancro e di tutti i partecipanti al progetto.

Roma, 20/04/2020



*Dott. Paolo De Paoli*

Direttore Generale

Alleanza Contro il Cancro

Alleanza Contro il Cancro  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39 06.49906076/77

E-Mail: [dirgen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirgen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)