

DECRETO DEL DIRIGENTE DELLA P.F. ASSISTENZA FARMACEUTICA - ARS

Oggetto: **Individuazione del centro regionale per il trattamento dei pazienti con le terapie geniche CAR-T.**

VISTO il documento istruttorio e ritenuto, per le motivazioni nello stesso indicate, di adottare il presente decreto;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di emanare il presente decreto;

VISTO l'art. 16 della L.R. 15 ottobre 2001 n. 20, ai sensi dell'art. 12 della L. R. n. 19 del 1/08/2005 "Modifiche alla legge regionale n. 20/2001 – norme in materia di organizzazione e di personale della Regione.

DECRETA

➤ di autorizzare la Clinica di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedale Riuniti" di Ancona, per il trattamento dei pazienti in età adulta con le terapie geniche CAR-T, in particolare con i medicinali tisagenlecleucel (KIMRIAH®) e axcabtagene ciloleucel (YESCARTA®);

Attesta, inoltre, che dal presente decreto non deriva né può derivare un impegno di spesa a carico della Regione. *(nel caso in cui dal decreto non derivi né possa derivare un impegno di spesa a carico della Regione)*

Si attesta l'avvenuta verifica dell'inesistenza di situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6bis della L. 241/1990 e s.m.i.

Il dirigente
(Luigi Patregnani)

Documento informatico firmato digitalmente



DOCUMENTO ISTRUTTORIO

normativa di riferimento

- nota AIFA n. 41282 del 10/04/2019;
- nota della Commissione Salute n. 604848 del 19/07/2019;
- nota del Ministero della Salute n. 18044 del 18/06/2019;
- Determina AIFA n. 1264 del 7 agosto 2019: Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah» (GU n.188 del 12/08/2019);
- Determina AIFA n. 1643 del 4 novembre 2019: Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Yescarta» (GU n. 264 del 11/11/2019).

Motivazione

L'immunoterapia costituisce oggi una delle strategie più innovative e promettenti nella lotta contro il cancro, basandosi sul principio di restituire al sistema immunitario la sua capacità di eliminare le cellule tumorali. La forma più avanzata di immunoterapia in ambito oncoematologico prevede l'utilizzo di linfociti T del paziente geneticamente modificati, chiamati CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells). Nonostante siano registrati come farmaci, le CAR-T sono in realtà delle complesse procedure di cura e risultano ben lontane dal concetto tradizionale di principio attivo capace di trattare una patologia grazie ad un meccanismo farmacologico. Il processo di produzione delle terapie geniche CAR-T prevede 3 fasi: una prima fase in cui i linfociti vengono prelevati dal paziente tramite aferesi, una seconda fase di modificazione genetica ex vivo di tali linfociti, ed una terza fase di re-infusione endovenosa dei linfociti nel paziente.

Ogni tipologia di CAR-T è in grado di riconoscere uno specifico target molecolare di superficie delle cellule tumorali, attivando una risposta citolitica verso la neoplasia. Le terapie geniche CAR-T attualmente approvate dall'EMA sono indirizzate a colpire cellule della linea B-linfocitaria che esprimono l'antigene CD19 ed hanno ricevuto l'indicazione terapeutica per:

- a) trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che risulta refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva (KIMRIAH®: tisagenlecleucel);
- b) trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica (KIMRIAH®: tisagenlecleucel);
- c) trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (DLBCL) (YESCARTA®: axicabtagene ciloleucel);
- d) trattamento di pazienti adulti con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) dopo due o più linee di terapia sistemica (YESCARTA®: axicabtagene ciloleucel).

Si specifica che per le indicazioni sopra riportate è stato garantito l'accesso al Fondo per i farmaci innovativi oncologici (Legge n. 232 dell'11 dicembre 2016). Le terapie KIMRIAH® e YE



SCARTA® sono sottoposte a Registro di Monitoraggio AIFA e prevedono una modalità di pagamento condizionato al risultato (payment at results) per cui l'infusione sarà a costo zero e la struttura ospedaliera procederà al successivo pagamento extra-sistema in funzione degli outcome monitorati dal Registro, cioè solo nel caso di esiti positivi.

Al fine di consentire alle Regioni l'individuazione dei Centri clinici idonei all'utilizzo delle terapie CART, l'AIFA, con nota prot. 41282 del 10/04/2019, ha trasmesso alla Commissione Salute presso la Conferenza Stato-Regioni, i requisiti minimi che tali centri devono possedere per essere sottoposti alla qualifica da parte delle ditte produttrici. La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA propone che tali centri, dovranno essere dotati di:

- certificato del centro nazionale trapianti;
- accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta e unità di processazione;
 - unità di terapia intensiva e rianimazione;
 - team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Sulla base di quanto definito dalla CTS di AIFA, la Regione Marche con nota prot ARS|ASF|P. n. 4165 del 18/04/2019 ha richiesto agli enti SSR di far pervenire esplicita manifestazione d'interesse all'utilizzo delle terapie geniche CAR-T, completa della documentazione attestante il possesso dei requisiti minimi richiesti.

Sono pervenute le documentazioni richieste dalle seguenti strutture:

- Clinica di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedale Riuniti" di Ancona, diretta dal Prof. Attilio Olivieri;
- Programma Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche dell'Azienda Ospedaliera "Ospedale Riuniti Marche Nord" di Pesaro, diretto dal Dr. Giuseppe Visani;
- UOC Ematologia dell'Ospedale Mazzoni di Ascoli Piceno, diretta dal Dr. Piero Galieni.

La Commissione Salute n. 604848 del 19/07/2019 ed il Ministero della Salute n. 18044 del 18/06/2019 ha richiesto alle Regioni di individuare le strutture ospedaliere in possesso dei requisiti per la creazione e l'attivazione di centri regionali per le terapie geniche CAR-T al fine dello sviluppo di una rete nazionale in grado di effettuare attività di ricerca, produzione e trattamento del paziente affetto da patologie tumorali eleggibili alla terapia genica CAR-T.

Al fine di garantire le innovative terapie geniche CAR-T ai propri assistiti e tenuto conto dell'elevato grado di expertise necessario per eseguirle in maniera efficace, efficiente e sicura per i pazienti, nonché del relativo costo, si ritiene necessario e opportuno individuare una struttura ospedaliera pubblica per il trattamento di pazienti con terapie geniche CAR-T, autorizzata alla somministrazione dei medicinali KIMRIA® e YESCARTA®.



Nella riunione Commissione Regionale per l'Appropriatezza Terapeutica (CRAT) del 23/07/2019 è stato condiviso che *"l'orientamento della CRAT sulla terapia Car-T è quello di avere almeno un centro regionale."*

Nella riunione CRAT del 11/11/2019, in cui sono presenti tutti e quattro gli Enti del SSR, è stata unanime la seguente indicazione: *"La CRAT ribadisce la necessità di attivare un unico centro per le Terapie CAR-T per il numero limitato dei pazienti e suggerisce il reparto di clinica di ematologia dell'Azienda Regionale Ospedali Riuniti di Ancona in considerazione dell'expertise del reparto."*

Nella riunione del 26/11/2019, convocata con nota prot. n. 11266|ARS|ASF|P del 14/11/2019, i direttori dei tre centri candidati all'utilizzo delle terapie geniche CAR-T hanno dichiarato che ciascuna delle tre strutture soddisfa i requisiti richiesti dall'AIFA e potrebbero essere tutte autorizzate. Inoltre *"le strutture interessate devono condividere i criteri di eleggibilità, di accesso e le procedure relative al trattamento e alla gestione delle complicanze oltre alla registrazione dei dati relativi alla fattibilità e sicurezza degli esiti nell'ambito di un data-base regionale dedicato (follow up)"*.

In considerazione di una fase iniziale di individuazione delle strutture ospedaliere pubbliche, così come è avvenuto in altre regioni, si propone di autorizzare la Clinica di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona, alla somministrazione delle terapie geniche CAR-T, così come proposto dalla CRAT nella seduta dell'11/11/2019. Inoltre, la scelta del Centro da parte della Regione sarà sottoposto alla qualifica da parte delle ditte interessate (AIFA prot 8513 del 27/08/2019).

Esito dell'istruttoria

Per quanto sopra esposto si propone l'adozione del presente provvedimento.

Il sottoscritto, in relazione al presente provvedimento, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014.

Il responsabile del procedimento

(Dott. Luigi Patregnani)

Documento informatico firmato digitalmente

ALLEGATI

