

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

Oggetto: Individuazione dell' U.O.C. Ematologia e Terapia Cellulare dell'Ospedale di Ascoli Piceno, per il trattamento dei pazienti in età adulta con le terapie geniche CAR-T.

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

VISTO l'articolo 16 bis della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20 (Norme in materia di organizzazione e di personale della Regione);

DECRETA

- di individuare l' U.O. C. Ematologia e Terapia Cellulare dell'Ospedale di Ascoli Piceno, per il trattamento dei pazienti in età adulta con le terapie geniche CAR-T, in particolare con i medicinali tisagenlecleucel (KYMRIA®) e axcabtagene ciloleucel (YESCARTA®).

Si attesta, inoltre, che dal presente decreto non deriva né può 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);*
- *Decreto ARS Marche n. 16 del 27/07/2020 avente come oggetto: “Individuazione del centro regionale per il trattamento dei pazienti con le terapie geniche CAR-T”.*

### 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 modificato, 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:

- *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 (KYMRIAH®: tisagenlecleucel);*
- *trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica (KYMRIAH®: tisagenlecleucel);*
- *trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (DLBCL) (YESCARTA®: axicabtagene ciloleucel);*
- *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 KYMRIA® e YESCARTA® sono sottoposte a Registro di Monitoraggio AIFA e prevedono una modalità di pagamento condizionato al risultato (payment at results).

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:

- 1) *certificato del centro nazionale trapianti;*
- 2) *-accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta e unità di processazione;*
- 3) *-unità di terapia intensiva e rianimazione;*
- 4) *-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 hanno 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 KYMRIA® e YESCARTA®.



La Regione Marche con decreto dirigenziale n. 16/ARS/ASF del 27/07/2020 avente come oggetto: *“Individuazione del centro regionale per il trattamento dei pazienti con le terapie geniche CAR-T”* in questa prima fase è stata autorizzata 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.

Con nota del 11.03.2021 il Direttore dell’U.O.C. di Ematologia e Terapia Cellulare ha richiesto di essere autorizzato e ha dichiarato di possedere tutti i requisiti e l’opportuna esperienza medica ed infermieristica per sottoporre i pazienti che ne abbiano necessità a terapia cellulare con cellule CAR-T, essendo presente, inoltre, un Team Multidisciplinare medico per seguire questo particolare tipo di terapia cellulare comprendente anestesisti, rianimatori, neurologi, infettivologi e cardiologi in grado di gestire le problematiche connesse, nonché la disponibilità di un’unità di Terapia Intensiva e Rianimazione.

L’ASUR Marche, con nota prot n. 3798/ARS/ASF/A del 25.03.2021, ha richiesto la possibilità di eseguire la terapia con cellule CAR-T presso l’U.O. C. di Ematologia e Terapia Cellulare – ASUR Marche – Area Vasta 5 – Ospedale C. e G. Mazzoni di Ascoli Piceno.

Tale richiesta di autorizzazione per il trattamento dei pazienti in età adulta con le terapie geniche CAR-T, in particolare con i medicinali tisagenlecleucel (KYMRIA®) e axcabtagene ciloleucel (YESCARTA®) è stata valutata positivamente nella seduta della CRAT (Commissione Regionale per l’Appropriatezza Terapeutica) del 13.04.2021, in considerazione che tale terapia con farmaci oncologici innovativi potrà avere un importante sviluppo ed una qualificazione del Servizio Sanitario Regionale oltre ad avere una riduzione della mobilità passiva evitando che i pazienti marchigiani siano inviati a centri extraregionali. Il Direttore del centro, inoltre, ha confermato che la struttura che si va ad autorizzare comprende un bacino di utenza ampio a cui afferiscono molti pazienti del nord Abruzzo e parte del Lazio.

### **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  
(nessuno)

