

DELIBERAZIONE 27 agosto 2019, n. 1095

Approvazione dell'Allegato Tecnico A "Individuazione dei centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzate CAR-T". Revoca delle DGRT n. 400 del 25/03/2019 e n. DGRT n. 547 del 23/04/19.

LA GIUNTA REGIONALE

Vista la Legge Regionale n. 40/2005 e sue successive modifiche che, all'art. 5 pone, fra i principi fondamentali del Servizio Sanitario Regionale, la promozione della ricerca e dell'innovazione;

Visto il Piano sanitario e sociale integrato regionale 2012-2015, approvato con deliberazione del Consiglio regionale 91 del 5 novembre 2014, ancora in vigore ai sensi dell'articolo 142 novies della l.r. 40/2005, che individua la medicina rigenerativa nel contesto dei costanti cambiamenti scientifici e tecnologici;

Richiamata la delibera G.R.T. n. 1404 del 11-12-2017 avente ad oggetto: "Individuazione Centri Specialistici per la diagnosi, il rilascio del piano terapeutico e/o la prescrizione di medicinali a carico del Servizio Sanitario Regionale. Aggiornamento Delibera G.R.T. n. 748 del 10-07-2017;"

Verificato che con deliberazione della Giunta Regionale n. 210 del 23.02.2010 era stata individuata la necessità di promozione delle attività scientifiche rispetto, anche, alla medicina rigenerativa, che fossero in grado di realizzarsi nell'ambito delle Aziende ospedaliero-universitarie della Regione, proponendo nuove modalità di attivazione e nuovi criteri di valutazione obiettiva delle medesime;

Considerato che il celere sviluppo scientifico della medicina rigenerativa, che negli ultimi anni ha permesso il trasferimento, in alcuni campi, dei risultati ad una fase applicativa, dovrebbe essere accompagnato da una tempestiva progettualità organizzativa e gestionale;

Visto il D.Lgs 06 novembre 2007, n. 191 - "Attuazione della Direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

Visto il D.Lgs. n. 219 del 24 aprile 2006 "Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano" ed il Regolamento CE 1394/2004 del 13 novembre 2007 "sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento CE 726/2004 e dei seguenti riferimenti formativi;

Vista la Direttiva 2004/23/CE "Norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione dei tessuti e cellule umane e successive modificazioni ed aggiornamenti";

Visto EUDRALEX Volume 4 Medicinal Product for human and veterinary use: GOODMANUFACTURING PRACTICE - Part. I Basic requirement for medicinal products and relative annex, in particolare Annex 1 / Annex 2 / Annex 11/ Annex 13/ Annex 15 / Annex 16/ Annex 20;

Ritenuto di individuare come criteri di scelta del centro utilizzatore la mediana del numero di trapianti effettuati in ogni azienda sanitaria toscana negli ultimi 3 anni e la presenza di accreditamento allogenico JACIE versione ≥ 6 ;

Considerato che AIFA non ha ancora adottato il provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, con conseguente attribuzione del prezzo e della classe di rimborsabilità, come previsto dal decreto legislativo 219/2006;

Vista la DGRT n. 400 del 25/03/2019 "Approvazione dell'Allegato Tecnico A "Individuazione dei centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzate CAR-T" così come modificata dalla DGRT n. 547 del 23/04/19 "DGRT n. 400/2019 - Approvazione dell'Allegato Tecnico A "Individuazione dei Centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzata CAR-T" - Integrazione componenti e correzione errori materiali" con la quale erano stati individuate l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi e l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer come le uniche utilizzatrici delle terapie avanzate CAR-T;

Rilevato che, nelle more dell'adozione da parte di AIFA del provvedimento AIC, risulta necessario individuare come utilizzatrici delle terapie avanzate CAR-T, le Aziende Ospedaliere Universitarie di cui all'allegato A "Individuazione dei centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzate CAR-T", parte integrante e sostanziale del presente atto e di seguito elencate:

- Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
- Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
- Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer;

Ritenuto necessario revocare le precedenti deliberazioni n. 400 del 25/03/2019 e n. 547 del 23/04/19 il cui contenuto è integralmente sostituito dal presente atto, in quanto sono stati individuati ulteriori centri rispetto a quelli previsti nelle citate delibere;

A voti unanimi

DELIBERA

Per quanto in premessa indicato:

1) di approvare l'allegato tecnico A "Individuazione dei centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzate CAR-T", parte integrante e sostanziale del presente atto;

2) di individuare, nelle more dell'adozione da parte di AIFA del provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese e l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer come le uniche utilizzatrici delle terapie avanzate CAR-T;

3) di subordinare l'impiego delle terapie avanzate CAR T al rilascio da parte di AIFA dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

4) di costituire un'apposita Commissione di esperti con il compito di valutare la casistica e la qualità del percorso della procedure CAR-T eseguite nei centri abilitati in Toscana;

5) di stabilire che la commissione sarà composta da:

- Prof. Alberto Bosi - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

- Dr. Riccardo Saccardi - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

- Dr. Claudio Favre - Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer

- Dr. Mario Petrini - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

- Dr.ssa Monica Bocchia - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

- Dr. Michele Maio - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

- Dr. Giuseppe Marotta - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

- Dr. Ubaldo Occhini - Azienda UsI Toscana Sudest

- Dr.ssa Sabrina Moretti - Azienda UsI Toscana Centro

- Dr. Enrico Capochiani - Azienda UsI Toscana Nordovest;

6) di revocare le precedenti deliberazioni n.400 del 25/03/2019 e n. 547 del 23/04/2019 il cui contenuto è integralmente sostituito dal presente atto.

Il presente atto è pubblicato integralmente sul B.U.R.T. ai sensi degli articoli 4, 5 e 5 bis della L.R. 23/2007 e sulla banca dati degli atti amministrativi della Giunta regionale ai sensi dell'articolo 18 della medesima L.R. 23/2007.

Segreteria della Giunta
Il Direttore Generale
Antonio Davide Barretta

SEGUE ALLEGATO

Allegato A

Individuazione dei centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzate CAR-T

INDICE

INTRODUZIONE DELLE TERAPIA AVANZATE CAR-T ALL'INTERNO DELLA REGIONE TOSCANA
BACKGROUND
TERAPIE APPROVATE
CRITERI DI INDIVIDUAZIONE
AREE DI ATTIVITA' COINVOLTE NEL PERCORSO DI TRATTAMENTO CON TERAPIE CAR-T
REFERENZE

INTRODUZIONE DELLE TERAPIE AVANZATE CAR-T ALL'INTERNO DELLA REGIONE TOSCANA

BACKGROUND

Le terapie cellulari con CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) fanno parte del più ampio capitolo della terapia cellulare basata sull'impiego di cellule immunoeffettrici (Immune Effector Cells, IEC) e prevedono 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. Ad oggi le prime CAR-T disponibili in Europa sono indirizzate a colpire cellule della linea B-linfocitaria che esprimono l'antigene CD19 ed hanno ricevuto l'indicazione per la cura di alcuni linfomi non-Hodgkin negli adulti e delle leucemie linfoblastiche acute nei soggetti di età inferiore a 25 anni.

Anche se registrate 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. Le terapie attualmente approvate da EMA (European Medicine Agency) sono due, ma si affacciano all'orizzonte molte altre procedure CAR-T per il trattamento di altre patologie oncologiche, infettive ed infiammatorie.

TERAPIE APPROVATE

YESCARTA®: (axicabtagene ciloleucel) è un trattamento immunoterapico a base di cellule T autologhe geneticamente modificate in modo da riconoscere l'antigene CD19. Per preparare YESCARTA®, i linfociti T del paziente vengono prelevati e modificati geneticamente *ex vivo* mediante trasduzione retrovirale in modo che essi agiscano, tramite un recettore chimerico CAR (chimeric antigen receptor), contro le cellule tumorali legandosi all'antigene CD19. Tali linfociti vengono moltiplicati e reinfusi nel paziente, dove saranno in grado di riconoscere ed eliminare le cellule tumorali che esprimono l'antigene CD19.

Indicazioni approvate: trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica.

KIMRIA® è una terapia immunocellulare contenente tisagenlecleucel; la terapia è costituita da cellule T autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale; anch'esse agiscono contro le cellule tumorali legando il recettore chimerico dei linfociti T (CAR) con l'antigene CD19 delle cellule tumorali.

Indicazioni approvate: trattamento 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.

Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. 3

CRITERI DI INDIVIDUAZIONE

Viene stimato che in base alla popolazione toscana (ISTAT 2017), per il primo anno di introduzione delle procedure CAR-T, verranno trattati circa 40 pazienti per linfoma, 10 pazienti adulti con LLA e 10 pazienti pediatrici affetti da LLA.

Le terapie a base di IEC (Immune Effector Cell) sono generalmente praticate all'interno di Centri Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE) per analogia con la logistica del percorso assistenziale e per l'expertise del personale. Le Autorità Regolatorie statunitensi ed inglesi hanno già espresso indicazioni in tal senso. L'agenzia europea JACIE (www.jacie.org), assieme al suo omologo americano FACT (www.factwebsite.org), ha creato degli standard di accreditamento per i programmi di trapianto di CSE; a partire dalle ultime versioni, sono state introdotti degli specifici articoli per la somministrazione di IEC, incluso le CAR-T.

Considerando l'elevato grado di expertise necessario e il relativo costo per ogni singola terapia, vengono individuati i Centri CSE presenti in Toscana nelle tre Aziende Ospedaliere Universitarie e nella Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer per quanto riguarda il trattamento dei bambini. Viene indicato come criterio di qualità/selezione del centro, il numero di trapianti allogenici annuo effettuati e la presenza di accreditamento allogenico JACIE versione ≥ 6 .

Le stime riportate sono provvisorie, in quanto riferite a pazienti calcolati sulla base della popolazione residente in Toscana, ma non tengono conto dei possibili pazienti afferenti da altre regioni in cui non saranno presenti da subito centri specifici per il trattamento CAR-T.

Inoltre ad oggi sono solo due i farmaci autorizzati da EMA, ma è facile prevedere che ci sarà sia un allargamento delle indicazioni dei farmaci approvati sia l'arrivo di altre terapie per nuove indicazioni che aumenterà notevolmente la casistica di pazienti afferenti ai centri regionali toscani.

AREE DI ATTIVITA' COINVOLTE NEL PERCORSO DI TRATTAMENTO CON TERAPIE CAR-T

Le Aziende individuate dalla Regione Toscana per l'utilizzo delle CAR-T dovranno individuare specifici percorsi di trattamento interni, omogenei e condivisi tra tutte le Aziende Ospedaliere Universitarie, nei quali, ognuna con le proprie prerogative, dovrà coinvolgere le seguenti aree terapeutiche:

- Programma di trapianto di CSE, articolato in unità clinica, laboratorio di processazione e unità di raccolta
- Terapia intensiva
- Neurologia
- Farmacia ospedaliera

Il coinvolgimento delle suddette aree prevede l'attuazione di un programma formativo del personale e di una logistica adeguatamente strutturata in un sistema documentale approvato dalla Direzione Sanitaria.

Per minimizzare i rischi associati al trattamento con CAR-T, i centri abilitati dalla Regione Toscana devono garantire che il personale interno individuato nel percorso abbia completato un programma educativo multidisciplinare che consenta di affrontare le seguenti criticità:

- pronta diagnosi della tossicità associata alla somministrazione di CAR-T quali la sindrome da rilascio di citochine (CSR) e la tossicità neurologica;
- gestione del paziente con CSR e delle reazioni avverse neurologiche gravi, con eventuale intervento del personale della terapia intensiva e, laddove necessario, il trasferimento;
- assicurare un adeguato monitoraggio clinico e strumentale dei pazienti sottoposti a trattamento con esami effettuati H24 4;

- facilitare la consegna delle informazioni importanti ai pazienti ed ai familiari prima del trattamento, durante il periodo di permanenza nella struttura ospedaliera e nel periodo successivo alla dimissione;
- segnalazione in maniera adeguata e tempestiva di reazioni avverse al trattamento;
- garantire, coinvolgendo la Farmacia, il percorso di tracciatura del farmaco ed adeguate conoscenze sulla procedura di identificazione, stoccaggio, scongelamento delle CAR-T;
- garantire al momento dell'ammissione la disponibilità di farmaci per il trattamento della tossicità associata alla somministrazione di CAR-T, quali, ad esempio, il Tocilizumab;
- attivare un programma educativo del paziente oltre alle informazioni da riportare al medico di base.

REFERENZE

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_it.pdf

www.jacie.org

www.factwebsite.org