

# Rivoluzione CAR-T

Proposte e azioni per un accesso equo e sostenibile alle terapie

*Policy Paper*

Dicembre 2024

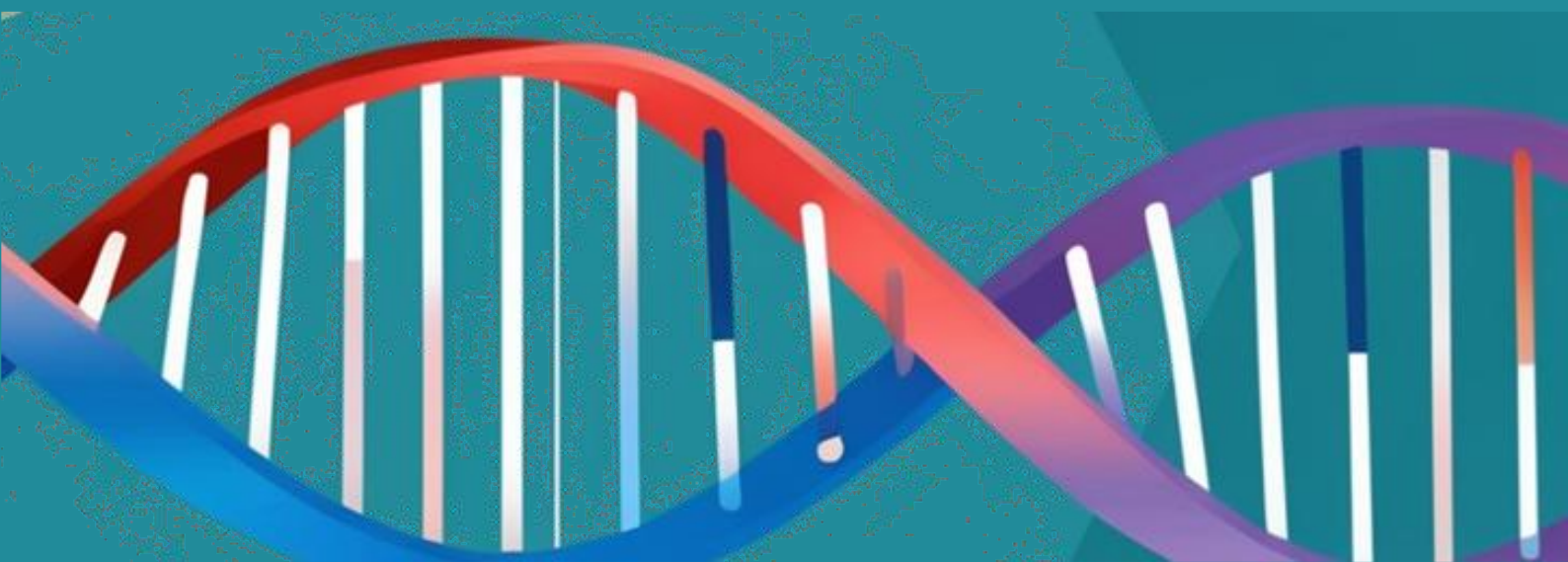


© 2024 The European House – Ambrosetti S.p.A. TUTTI I DIRITTI RISERVATI.

Questo documento è stato ideato e realizzato da The European House - Ambrosetti, grazie alla sponsorizzazione non condizionante di Gilead e Kite. Nessuna parte di esso può essere riprodotta, memorizzata in un sistema di ricerca automatica, o trasmessa in qualsiasi forma o tramite qualsiasi supporto - elettronico, meccanico, fotocopiatura, registrazione od altro senza l'autorizzazione scritta di The European House – Ambrosetti S.p.A. I contenuti del presente documento sono di esclusiva responsabilità della stessa.

# Indice dei contenuti

- **Introduzione**
- **Il panorama delle ATMP**
- **Il valore delle terapie CAR-T: Dal laboratorio al paziente**
  - Le fasi del trattamento con CAR-T
  - L'accREDITAMENTO dei centri CAR-T
  - Le Cell Factory
- **Stato dell'arte delle terapie CAR-T in Italia e le criticità esistenti**
  - I numeri delle CAR-T: pazienti trattati e volume di attività dei centri
  - I modelli organizzativi e l'organizzazione del centro CAR-T
  - Il percorso del paziente e l'emigrazione sanitaria
  - La sostenibilità economica delle procedure
- **Prospettive Future per un accesso equo e sostenibile**
  - L'espansione dell'uso delle CAR-T
  - Il valore dei Partenariati Pubblico-Privati
  - L'ottimizzazione dei modelli organizzativi
  - Definizione di un sistema di classificazione e DRG specifici
  - Verso una nuova governance per le CAR-T
- **Bibliografia e Sitografia**





## Introduzione

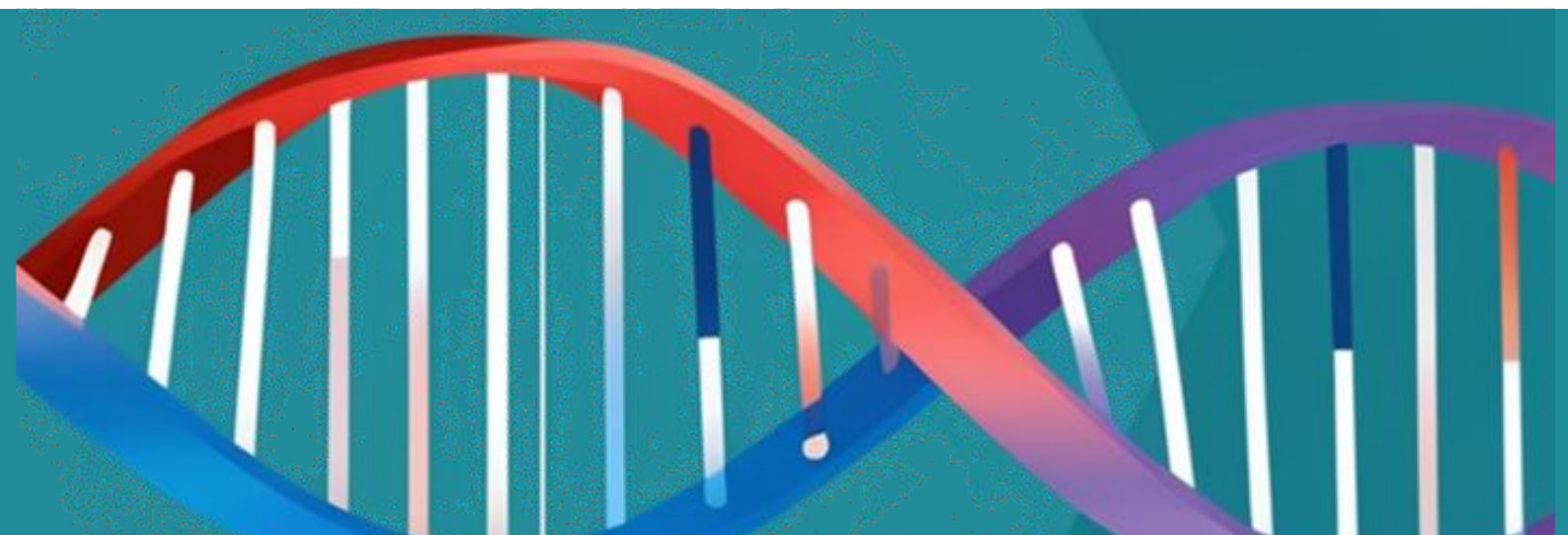
L'introduzione delle CAR-T nella lotta ad alcuni tipi di tumori ha rappresentato un passaggio fondamentale del progresso medico-scientifico, permettendo remissioni complete anche in fasi di malattia molto avanzata. Dopo aver rivoluzionato la cura di molti tumori del sangue (ad esempio nel linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare recidivante o refrattario, linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario, leucemia linfoblastica acuta) con un utilizzo sempre più precoce, le CAR-T si apprestano a rappresentare una valida alternativa terapeutica anche per i tumori solidi.

La complessità della procedura di somministrazione delle CAR-T fa sì che essa possa avvenire soltanto in Centri accreditati: attualmente, in Italia, non esistono dati pubblicati sul volume di attività complessivo dei singoli Centri.

Il presente Policy Paper **“Rivoluzione CAR-T – Proposte e azioni per un accesso equo e sostenibile alle terapie”** realizzato da The European House – Ambrosetti con la sponsorizzazione non condizionante di Gilead – Kite e il patrocinio di Società Italiana di Leadership e Management in Medicina – SIMM e del Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare – GITMO, si è posto l'obiettivo, partendo dall'analisi dei volumi di attività dei centri individuati dalle diverse Regioni e Province Autonome, di fornire una fotografia sullo stato dell'arte dell'accesso alle CAR-T in Italia, evidenziando le criticità nei percorsi di presa in carico, proponendo raccomandazioni di policy e contribuendo così a migliorare l'equità e la sostenibilità economica del sistema.

Il documento è stato elaborato dal Gruppo di Lavoro di The European House - Ambrosetti composto da: **Daniela Bianco, Rossana Bubbico, Elisa Milani e Giovanni Brusaporco**; al gruppo di lavoro cui è attribuita la totale responsabilità dei contenuti e delle opinioni espresse.

Per la definizione e lo sviluppo dei contenuti si ringraziano anche **Mattia Altini** (Presidente, SIMM) e **Massimo Martino** (Presidente, GITMO) .





## Ringraziamenti

Per le analisi sviluppate e inserite all'interno del documento si ringraziano:

**Abruzzo:** **Maurizio di Ianni** (ASL Pescara – Ospedale di Pescara).

**Calabria:** **Massimo Martino** (Grande Ospedale Metropolitano – Bianchi, Melacrino, Morelli di Reggio Calabria).

**Campania:** **Ugo Trama, Francesca Futura Bernardi** (Regione Campania), **Fabrizio Pane** (AOU Federico II), **Giuseppe Menna** e **Francesco Paolo Tambaro** (AORN Santobono Pausilipon).

**Emilia Romagna:** **Mattia Altini, Alberto Bortolami** e **Elisa Sangiorgi** (Regione Emilia Romagna).

**Friuli Venezia Giulia:** **Marco Rabusin** (IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo)\*, **David Turello** (ASUFC - PO Santa Maria della Misericordia).

**Lazio:** **Andrea Cambieri, Simona Sica, Antonio De Belvis** ed **Eugenio Galli** (Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS), **Maurizio Martelli** e **Alice Di Rocco** (AOU Policlinico Umberto I), **Tiziano Onesti, Massimiliano Raponi** ed **Emanuele Calvario** (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù).

**Liguria:** **Emanuele Angelucci** (IRCCS AOU Policlinico San Martino).

**Lombardia:** **Ida Fortino** e **Alberto Strada** (Regione Lombardia), **Paolo Corradini** (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori), **Armando Santoro** (IRCCS Humanitas Research Hospital), **Roberto Caioli** e **Giovanni Grillo** (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda), **Alessandro Rambaldi** e **Muriel Paganessi** (ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo), **Adriana Balduzzi** e **Andrea Aroldi** (Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza), **Fabio Ciceri** e **Annalisa Ruggeri** (IRCCS Ospedale San Raffaele), **Francesco Passamonti** e **Maria Goldaniga** (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico), **Luca Arcaini** e **Nicola Polverelli** (Policlinico San Matteo Pavia Fondazione IRCCS).

**Marche:** **Armando Marco Gozzini** (AOU delle Marche), **Piero Galieni** e **Stefano Angelini** (ATS Ascoli).

**Piemonte:** **Emanuele Ciotti** (Città della Salute - Ospedale Molinette e Ospedale infantile Regina Margherita), **Valter Alpe** e **Marco Ladetto** (AOU Alessandria Mariella Grasso, **Alessia Castellino** (AO Santa Croce e Carle di Cuneo).

**Provincia Autonoma di Bolzano:** **Atto Billio** (ASSDA – Ospedale di Bolzano)\*.

**Puglia:** **Nicola Di Renzo** (Rete Ematologica Pugliese), **Alessandro Maggi** (ASL Taranto - Ospedale San Giuseppe Moscati), **Gabriella De Vincentis** (Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS - Opera di San Pio da Pietralcina), **Pellegrino Musto** (AOU Policlinico di Bari).

**Sicilia:** **Salvatore Iacolino, Pasquale Cananzi, Vincenzo Ripellino** e **Claudia La Cavera** (Regione Siciliana), **Luca Castagna** (AO Villa Sofia-Cervello), **Maurizio Musso** (Centro di cura La Maddalena).

**Toscana:** **Gianni Amunni** (Rete Oncologica Toscana), **Alessandro Maria Vannucchi** (AOU Careggi), **Sara Galimberti** (AOU Pisana), **Monica Bocchia** (AOU Senese)\*.

**Umbria:** **Massimo D'Angelo** e **Mariangela Rossi** (Regione Umbria), **Maria Paola Martelli** (AO Santa Maria della Misericordia di Perugia).

**Veneto:** **Alberto Tosetto** (AULSS 8 Berica - Ospedale S. Bortolo), **Mauro Krampera** (AOUI Verona; Rete Ematologica Veneta), **Alessandra Biffi, Tiziano Martello** (AOU Padova).

\*Centri individuati ma non ancora attivi.



## Il panorama delle ATMP in Italia

Le ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Product) sono medicinali biologici classificati in 4 gruppi principali:

- **Terapia cellulare**, contengono o consistono di cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo rilevante così da modificarne le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali; le cellule o i tessuti possono essere di origine autologa (derivati dal paziente stesso), allogenica (ottenuti da un donatore) o xenogenica (derivati da un donatore di una specie animale differente dall'uomo).
- **Terapia genica**, come le CAR-T, sono medicinali che permettono di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica.
- **Ingegneria tessutale**, definita come l'utilizzo di cellule o tessuti ottenuti in laboratorio per rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano.
- **Terapie avanzate combinate**, che contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del farmaco.

Il disegno dei protocolli di sperimentazione pre-clinica e clinica è una delle sfide poste dalle terapie avanzate, oltre alla piena applicabilità della normativa di regolamentazione dei farmaci tradizionali.

In generale, la bassa numerosità e la variabilità intrinseca tra pazienti, soprattutto nei casi di trattamenti personalizzati, complicano sia la standardizzazione delle terapie sia la valutazione della loro sicurezza ed efficacia. Così, la maggior parte degli studi clinici condotti su ATMP sono piccoli studi in aperto, non randomizzati e a braccio singolo, quest'ultimo un tipo di impostazione che, anziché confrontare il nuovo trattamento con un placebo o con un trattamento standard, si affida a confronti con dati storici, giudicati meno robusti nel garantire la stessa qualità, efficacia e sicurezza del medicinale dalle Autorità Regolatorie.

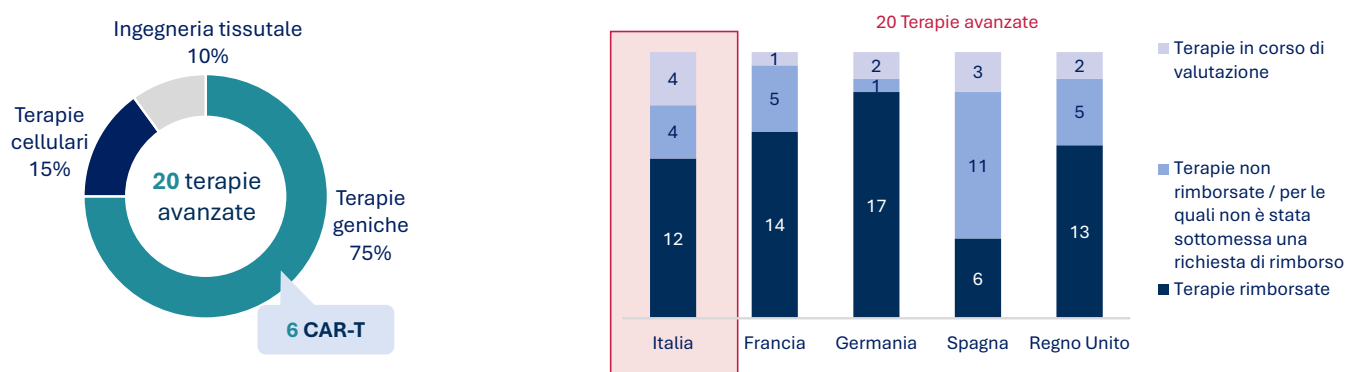
La complessità nel processo di sviluppo clinico si riflette nelle tempistiche, dato che, se si considerano i 18 medicinali ATMP autorizzati da EMA e almeno sottomessi ad AIFA, dall'inizio del primo studio alla data di sottomissione del dossier in EMA trascorrono in media 3.479 giorni (mediana 2.620); lo sviluppo delle CAR-T risulta più rapido con 2.109 giorni (mediana 1.836).



## Le ATMP autorizzate a livello europeo e le prospettive di sviluppo futuro

Ad oggi, 27 ATMP sono disponibili a livello europeo, di cui 21 con designazione orfana, e 13 con accesso al programma PRIME (PRiority MEdicines). Del totale delle terapie approvate da EMA, 20 sono ancora in commercio per un totale di 30 indicazioni.

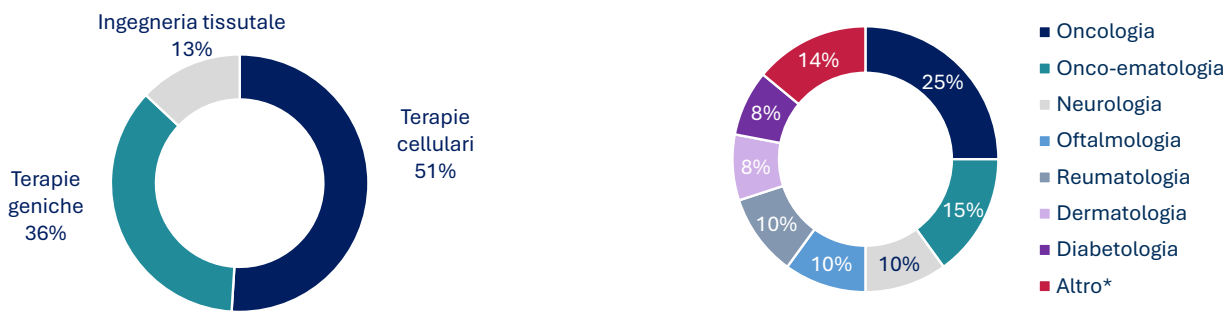
5 nuove ATMP sono sotto valutazione da parte del Comitato Terapie Avanzate (Committee for Advanced Therapies, CAT) di EMA, mentre altri 2 sono in attesa di iniziare la valutazione CAT a seguito della recente presentazione del dossier autorizzativo all'Agenzia Europea.



**Figura 1.** A sinistra: ATMP approvate da EMA e attualmente in commercio per tipologia (%). A destra: Stato di rimborso/disponibilità degli ATMP ancora in commercio nei principali Paesi europei – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024

Secondo un'analisi di screening e selezione delle terapie che presentano il maggior potenziale di raggiungere l'autorizzazione all'immissione in commercio che potrebbero essere disponibili in Italia nel periodo 2025-2029 (66 sperimentazioni incluse nell'analisi, relative a 11 aree terapeutiche e 32 patologie) si evidenzia che il:

- **51%** delle sperimentazioni considerate riguarda le terapie cellulari;
- **40%** delle sperimentazioni riguarda l'oncologia e l'onco-ematologia, aree terapeutiche predominanti;
- **69%** delle sperimentazioni riguarda le malattie rare (incidenza non superiore a 1 caso ogni 2.000 persone) e, tra queste, il **27%** concerne malattie onco-ematologiche (rispetto al 15% nella generalità delle sperimentazioni).



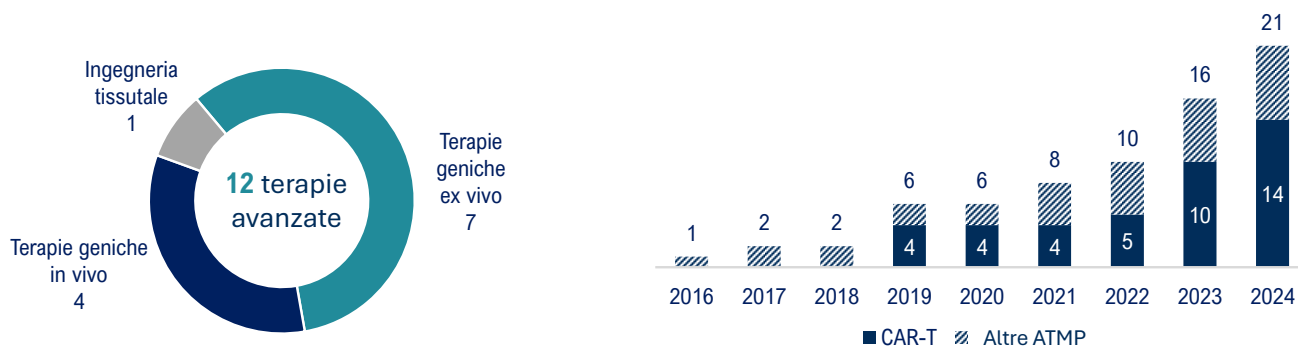
(\* ) Include urologia, ematologia, immunologia e patologie cardiovascolari

**Figura 2.** A sinistra: Sperimentazioni cliniche per tipologia di ATMP (%). A destra: Sperimentazioni cliniche per area terapeutica (%) – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024*

## Le ATMP in Italia

In Italia, sono 14 le ATMP valutate e classificate da AIFA: 12 (86% del totale), sono state inserite in fascia H e sono quindi rimborsabili, 2 sono in fascia C e non sono rimborsabili. Altri 4 farmaci sono attualmente in valutazione dall’Agenzia. Per 2 farmaci non è stata invece sottomessa la domanda di rimborsabilità. Nonostante in Europa siano 3 le tipologie di ATMP autorizzate, in Italia sono attualmente rimborsate dal SSN quasi solo terapie geniche (11 su 12), ad eccezione di un unico prodotto di ingegneria tissutale.

Nel corso del tempo, in Italia è aumentato il numero delle indicazioni rimborsabili (da 6 nel 2020 a 21 nel 2024); le CAR-T rappresentano ormai stabilmente una parte molto significativa delle ATMP disponibili in Italia (67% nel 2024).



**Figura 3.** A sinistra: ATMP attualmente rimborsate in Italia per tipologia (numero). A destra: Indicazioni terapeutiche di CAR-T e altre ATMP ammesse alla rimborsabilità in Italia (numero), 2016 – 2024 – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024*

ATMP	Area terapeutica	Indicazioni	Esito
CAR-T	Onco-ematologia	2	Innovatività piena
		1	Nessuna innovatività
CAR-T	Onco-ematologia	2	Innovatività piena
CAR-T	Onco-ematologia	1	Innovatività piena
		1	Condizionata
Terapia genica	Neurodegenerative	1	Innovatività piena
Terapia genica	Oftalmologia	1	Innovatività piena
Terapia genica	Neurodegenerative	1	Innovatività piena
Terapia genica	Metabolismo	1	Innovatività piena
Ing. tessutale	Muscolo-scheletriche	1	Nessuna innovatività

**Figura 4.** Schema riassuntivo delle richieste di innovatività per ATMP (numero), 2017 – 2023 – Fonte: *The European House – Ambrosetti, XIX Rapporto Meridiano Sanità su dati AIFA, 2024*

Le indicazioni per terapie avanzate per cui è stata richiesta l'innovatività dal 2017 al 2023 sono state 12 per 8 diverse ATMP: 9 hanno ricevuto l'innovatività piena, 1 ha ricevuto l'innovatività condizionata e 2 non hanno ricevuto l'innovatività.

7 delle 12 indicazioni riguardano l'ambito onco-ematologico, che si conferma una delle aree terapeutiche a maggior innovatività.

Le indicazioni di terapie avanzate che hanno ricevuto l'innovatività piena sono caratterizzate al 90% da un valore terapeutico importante.

Per le ATMP il tempo che intercorre tra la data di sottomissione del dossier in EMA a quella di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina di P&R è superiore ai 30 mesi (2 anni e mezzo). Dal confronto con tutti i 18 medicinali di ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo, il processo di valutazione delle CAR-T appare mediamente più rapido (920 giorni per le CAR-T vs. 1.146 per le ATMP).

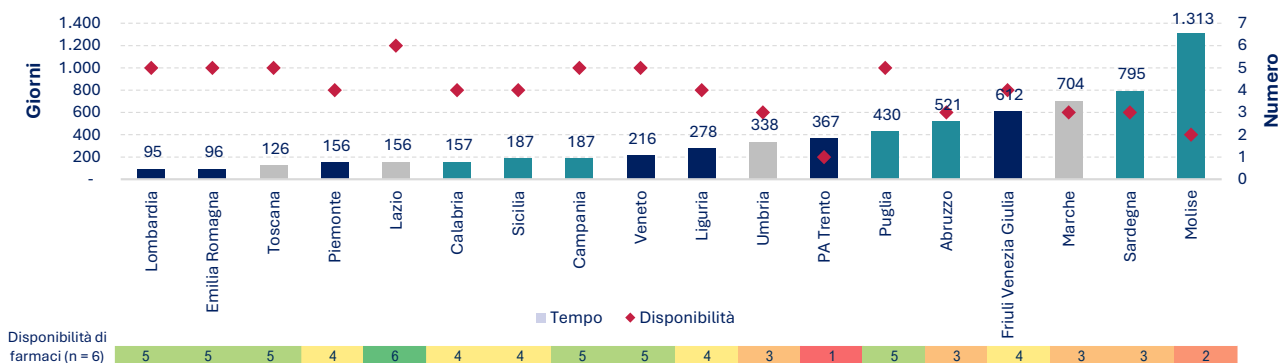
Indicatore	Definizione	Media	Mediana
<b>Tempo regolatorio EMA-AIFA</b>	Tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in EMA alla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale	1.146	925
<b>Valutazione EMA</b>	Tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in EMA alla data della decisione della Commissione Europea	538	396
<b>Decisione CE – Dossier AIFA*</b>	Tempo che intercorre dalla data della decisione della Commissione Europea alla data di sottomissione del dossier in AIFA	74	-1
<b>Valutazione AIFA</b>	Tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in AIFA alla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale	453	431

**Figura 5.** Tempistiche medie delle valutazioni delle ATMP attualmente autorizzate a livello europeo e sottomesse ad AIFA – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024*

(\*) Per i farmaci orfani, di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e ospedaliera, in cui rientrano le CAR-T, le aziende possono avanzare l'istanza di rimborsabilità del farmaco all'autorità regolatoria nazionale già dal parere positivo del CHMP.

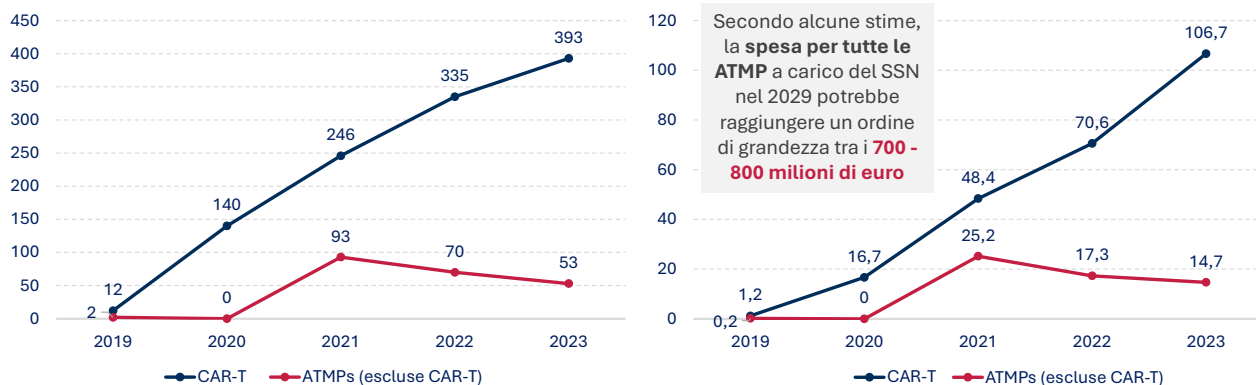
Se si guarda alle 12 ATMP rimborsate da AIFA nel periodo 2016-2023, sono solo 6 quelle effettivamente movimentate in almeno una Regione italiana (dato al 31 luglio 2024). Il tempo mediano che intercorre dalla data di pubblicazione in GU alla prima movimentazione del farmaco ATMP in una Regione è pari a 216 giorni, con un evidente gradiente geografico (da 141 giorni nel Nord a 264 giorni nel Sud e nelle Isole).

Anche il numero di farmaci disponibili varia notevolmente: il Lazio è l'unica Regione in cui sono movimentati tutti i 6 farmaci, mentre nelle strutture della P.A. di Bolzano, della Valle d'Aosta e della Basilicata non è movimentato nessuno dei farmaci, non essendo presenti sul territorio centri attivi. C'è una apprezzabile relazione ( $R^2 = 0,392$ ) tra il tempo di accesso regionale e il numero dei farmaci messi in commercio.



**Figura 6.** Tempo mediano che intercorre dalla data di pubblicazione in GU alla prima data in cui si osserva il farmaco ATMP movimentato per la prima volta (giorni) e farmaci disponibili (numero) in ciascuna Regione – Fonte: The European House - Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024

Nel triennio 2021-2023, le ATMP complessivamente erogate sono aumentate da 339 a 446 (+31,6%), con un aumento particolarmente marcato per i 3 medicinali CAR-T movimentati sul mercato nazionale (+59,8%), che rappresentano da soli l'88,1% dei consumi. Nello stesso periodo anche la spesa totale per le ATMP è aumentata da 73,6 a 121,4 milioni di euro. Se si considerano tutte le ATMP, a fronte di una significativa variabilità nei consumi a livello regionale, la spesa pro capite per ATMP è abbastanza omogenea (media 2,06 euro, compresa tra 0,14 in Sardegna e 4,75 in Umbria).



**Figura 7.** A sinistra: ATMP erogate per tipologia (numero), 2019 – 2023. A destra: Spesa annuale per tipologia di ATMP (milioni di euro), 2019 – 2023 – Fonte: The European House - Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024

## Il valore delle terapie CAR-T: dal laboratorio al paziente

Negli ultimi anni, l'innovazione tecnologica nell'ambito della cura dei tumori ha acquisito un ruolo rilevante, soprattutto alla luce della possibilità di trattare un numero sempre crescente di pazienti che possono accedere a nuove cure, precedentemente non disponibili sul mercato. All'interno di questo contesto, ha assunto una grande rilevanza l'introduzione in pratica clinica della **CAR-T** (“Chimeric Antigen Receptor T cell therapies”).

Le “CAR-T” sono terapie personalizzate contro il cancro che agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente per renderlo in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali (immunoterapie) e rientrano tra le terapie avanzate, e, più nello specifico, tra le terapie geniche. Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie (i linfociti T), che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio (“ingegnerizzate”) per essere poi re-infuse nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia.

Si distinguono da altre terapie immunitarie note come “inibitori dei checkpoint immunologici” (come ad esempio gli anticorpi monoclonali), che mirano a togliere il freno alla risposta immunitaria, orientandola contro il cancro.

Dal 2018, nell'Unione Europea sono state approvate 6 CAR-T utilizzate per trattare i tumori del sangue come la leucemia linfoblastica acuta, il linfoma a grandi cellule B, il linfoma follicolare, il linfoma mantellare e il mieloma multiplo. A riprova dell'efficacia e della sicurezza delle terapie per i pazienti, per alcune indicazioni negli anni è stata anche anticipata la linea di trattamento.



## Le fasi del trattamento con CAR-T

La procedura di produzione e somministrazione di una terapia CAR-T risulta articolata e complessa e coinvolge specifiche figure professionali:

- **Prelievo (Leucaferesi):** i linfociti T vengono prelevati dal sangue del paziente in un centro trasfusionale autorizzato, mediante un processo che consente di isolarli dal sangue periferico, rimettendo in circolo i restanti elementi ematici. I linfociti T (in alcuni casi congelati) sono inviati alla struttura che si occupa dell'ingegnerizzazione genetica.
- **Produzione (Ingegnerizzazione genetica):** i linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati in strutture altamente qualificate. Utilizzando un virus inattivato (vettore virale), viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR). Grazie a questo recettore, i linfociti T modificati (CAR-T cells) sono in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e legarsi ad esse. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio, congelate e successivamente inviate al centro che dovrà somministrare il trattamento.
- **Chemioterapia pre-trattamento (Linfodepletiva):** prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione per permettere ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi nell'organismo.
- **Infusione:** le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente, con un procedimento simile a una trasfusione di sangue. L'infusione avviene in centri ad alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi, con disponibilità di terapia intensiva.
- **Monitoraggio:** il paziente resta ricoverato per alcuni giorni e viene costantemente monitorato per reazioni avverse al trattamento. Nelle 4 settimane successive alla dimissione, il paziente deve rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.

La produzione di CAR-T presenta un'elevata complessità generata dal fatto che la produzione è strettamente collegata alla somministrazione. Si tratta, infatti, di un processo di produzione personalizzato, fatto ad hoc per ogni singolo paziente in cui si producono cellule personalizzate "vive", nate dalle cellule stesse del paziente.

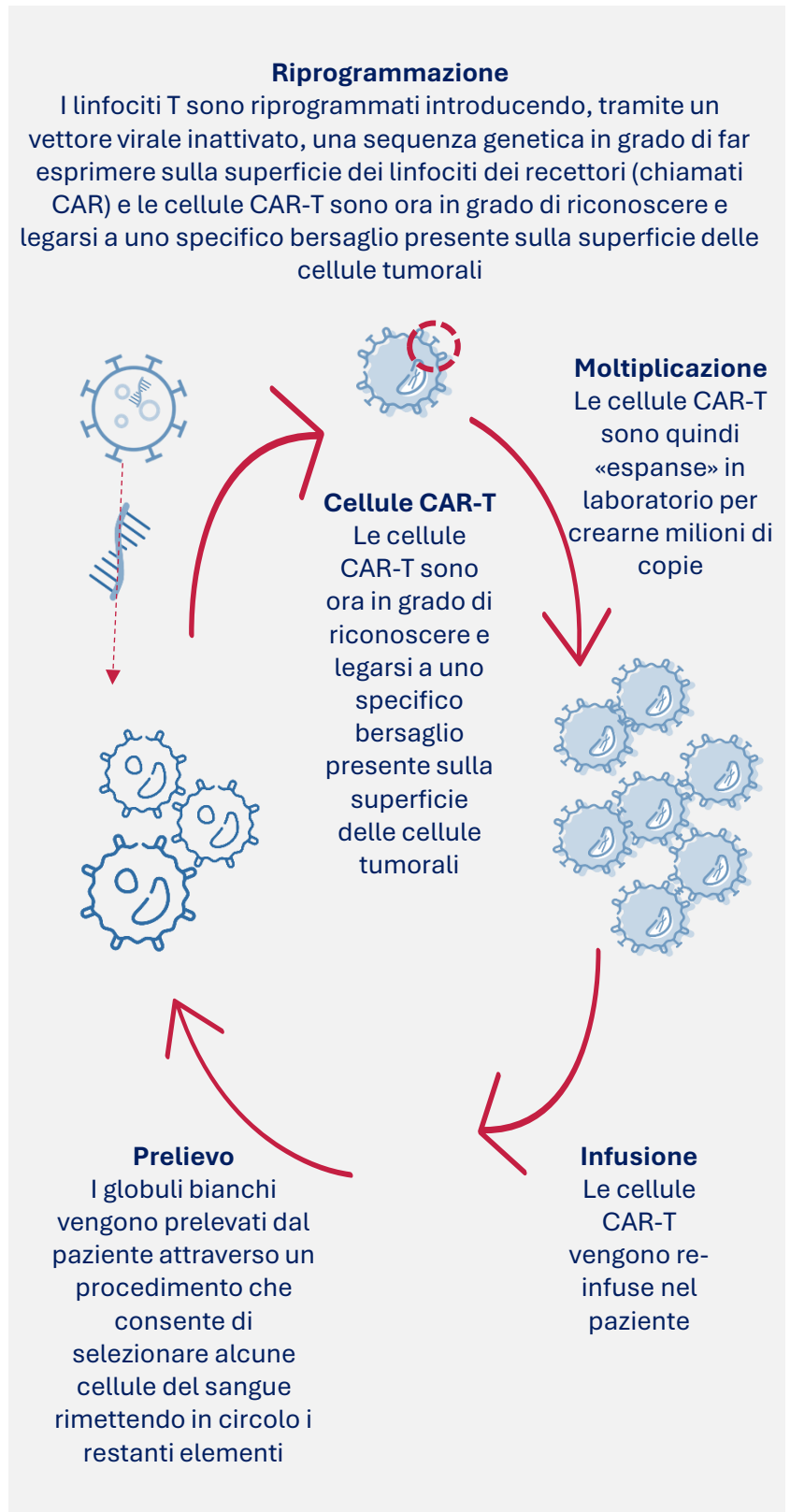
I globuli bianchi (o leucociti) dei malati vengono infatti prelevati, separati dagli altri elementi corpuscolari e spediti – in condizioni di trasporto di estrema sicurezza – presso le officine specializzate per la loro "messa a punto".



Quest'ultime sono strutture altamente specializzate che rispondono a tutti i requisiti di buona fabbricazione (GMP, Good Manufacturing Practice), all'interno delle quali le cellule vengono sottoposte ai delicati passaggi di bioingegneria che prevedono la trasfezione con vettori virali attraverso i quali vengono portate all'interno della cellula le informazioni necessarie alla successiva espressione del recettore CAR.

Alla riprogrammazione, dovuta all'inserimento di questa speciale sequenza genica, segue un processo di espansione che porta a ottenere milioni di copie di questi "super linfociti", pronti per essere infusi nel corpo del paziente. In totale, il processo che va dal prelievo, allo sviluppo delle cellule CAR-T, alla moltiplicazione e successiva infusione dura circa 20 giorni (anche se in alcuni casi può durare fino a 5-7 settimane) con un tasso di successo medio del 99,8% negli ultimi 2 anni.

Ogni fase di questo procedimento richiede quindi strumentazione e tecnologie di ultima generazione che rispondano ai più alti requisiti in termini di sicurezza, affidabilità e precisione.



**Figura 8.** Le fasi di procedura delle CAR-T – Fonte: *The European House - Ambrosetti su fonti varie, 2024*

## L'accreditamento dei centri CAR-T

### Criteria richiesti da AIFA per poter accreditare un centro alla somministrazione

1. **Certificazione rilasciata dal Centro nazionale trapianti e dal Centro nazionale sangue** che attesta la rispondenza del Centro trapianti midollo osseo ai requisiti previsti dalle direttive europee
2. **Accreditamento JACIE 7.0** (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT) per il trapianto allogenico
3. **Presenza di un Centro di aferesi e di un laboratorio per la criopreservazione**
4. **Disponibilità di un'Unità di terapia intensiva e rianimazione**
5. **Disponibilità di un team multidisciplinare qualificato** per la gestione clinica del paziente e delle sue possibili complicanze

*Riguardano il processo di produzione e somministrazione («trapianto di cellule») della terapia cellulare CAR-T*

*Riguardano possibili complicanze che possono manifestarsi in seguito a somministrazione della terapia CAR-T, ovvero la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità*

La complessità del processo di somministrazione delle CAR-T richiede centri altamente specializzati in ematologia e oncoematologia che devono essere in possesso di specifici requisiti organizzativi e infrastrutturali.

In generale, il percorso di accreditamento è strutturato su 3 livelli:

- Un **primo livello istituzionale** è quello definito dall'aderenza alle Linee Guida diffuse da AIFA che stabiliscono quali siano i centri che tecnicamente hanno la possibilità di somministrare le CAR-T, che devono essere autorizzati a effettuare il trapianto allogenico e sono in possesso di un accreditamento JACIE per il trapianto allogenico\*.
- Il **secondo livello** è quello regionale, dal momento che l'autorizzazione alla somministrazione del farmaco è demandata alle Regioni, le quali hanno la facoltà di individuare al loro interno uno o più centri che soddisfino i suddetti requisiti.
- Il **terzo livello** prevede che i centri individuati dalle Regioni debbano essere ispezionati dalle aziende produttrici di terapie CAR-T che verificano che il centro abbia effettivamente messo in atto tutti i requisiti per una sicura somministrazione delle terapie CAR-T, e anche, in particolare, per accertare che siano soddisfatti i requisiti che consentono la produzione di prodotti cellulari conformi nonché il trasporto e lo stoccaggio presso il Centro.

(\*) JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT & EBMT) è un accreditamento tecnico-professionale che ha come oggetto il percorso di trapianto di cellule staminali emopoietiche (dalla donazione a follow-up del trapiantato) rilasciato a seguito di verifica da parte di una commissione internazionale composta da professionisti del settore

## Le Cell Factory

Le **Cell Factory** sono delle officine farmaceutiche, autorizzata da AIFA alla produzione di terapie avanzate (ATMP). La produzione avviene seguendo le Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practice) volte a garantire la qualità e la sicurezza del farmaco cellulare. Tutte le fasi di produzione avvengono all'interno di locali classificati. In Italia, la produzione di ATMP si concentra in Ospedali/Università, a conferma dell'importanza dell'attività di produzione unita a ricerca e disponibilità di pazienti per trial clinici.

Le Cell Factory si dedicano a terapie cellulari e sono interne a strutture Ospedaliere/Universitarie (in totale 15). L'attività di ricerca e produzione si focalizza su alcune specializzazioni, in particolare Oncologia, Ematologia e Onco-ematologia, Medicina Rigenerativa e Neuroscienze.

I Centri privati si focalizzano, invece, sulla produzione di terapie geniche:

- 1 è collegata ad attività di ricerca universitarie (Università degli Studi di Modena e Reggio - Holostem)
- 3 fanno parte di grandi gruppi biotecnologici/CDMO nazionali e/o internazionali.

Nel 2019 il Governo ha stanziato 60 milioni di euro per la realizzazione di 6 Cell Factories in Italia, ma attualmente questi fondi non sono ancora stati erogati.



**Figura 9.** Le Cell Factory italiane – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Ministero della Salute e AIFA, 2024*

## Stato dell'arte delle terapie CAR-T in Italia e le criticità esistenti

### I numeri delle CAR-T secondo i dati di GITMO e dell'EBMT Registry

Secondo i dati di GITMO, al 31 gennaio 2024 sono 88 i Centri trapianto accreditati in Italia, presenti in 18 delle 21 Regioni / P.A. italiane: 61 di questi Centri fanno sia autotrapianto che allotrapianto, mentre 27 fanno solo l'autotrapianto.

Nel 2023 questi Centri hanno effettuato 3.387 trapianti autologhi e 1.998 trapianti allogenici, con i secondi in crescita costante negli ultimi 30 anni. Un elemento importante è l'aumento dei trapianti sulla popolazione anziana – quindi più fragile: dal 2013 al 2023 la percentuale di trapianti autologhi sulla popolazione over-60 è passata dal 33% al 42,5%, mentre quella di trapianti allogenici dal 13,3% al 31,7%. Questo testimonia anche un miglioramento della tecnica trapiantologica.

Al 31 gennaio 2024, 42 Centri risultano attivi per le CAR-T, con oltre la metà dei Centri localizzata nel Nord Italia.

Sempre secondo i dati del libro GITMO 2023, a maggio 2024 sono oltre 950 le procedure CAR-T eseguite in Italia, con un aumento importante negli anni. Questi numeri, risultanti dall'analisi preliminare dei dati registrati nell'EBMT Registry, possono essere sottostimati se la registrazione della CAR-T è mancante o errata, e quindi non rilevata dal sistema.

Si rileva una elevata variabilità nei volumi di attività dei 42 Centri attivi sul territorio nazionale: solo 1 Centro su 4 esegue oltre 40 infusioni all'anno, mentre 22 Centri ne eseguono meno di 20: a maggio 2024, 3 Centri accreditati non avevano ancora completato alcuna infusione.

Guardando alle patologie trattate, le CAR-T hanno ampliato in maniera inattesa il panorama terapeutico a disposizione dei pazienti affetti da Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) proponendosi come opzione di terza linea di trattamento: sono state 522 le procedure CAR-T utilizzate in questo ambito. La rilevanza clinica di CAR-T nel trattamento del DLBCL è pienamente riconosciuta dagli stakeholder: gli studi clinici disponibili hanno riportato un alto valore di "Overall Response Rate (ORR)", variabile tra il 52% e l'83%, e di "Complete Response (CR)", variabile tra il 40% e il 54%. Oltre agli aspetti di efficacia, la terapia è ben tollerata dai pazienti.

Le CAR-T sono anche utilizzate per il trattamento di altri linfomi come il linfoma a cellule mantellari e il linfoma follicolare, ma anche per le leucemie linfoblastiche acute e, recentemente, il mieloma multiplo. Inoltre, i dati ricavati dalle sperimentazioni incoraggiano fortemente a spingersi verso lo sviluppo di questo trattamento nell'ambito delle neoplasie solide, che rappresentano la prossima grande sfida scientifica per la CAR-T.

Secondo i dati dell'EBMT Registry, aggiornati a novembre 2024, in Italia dal 2019 sono state effettuate 1.623 terapie cellulari, in buona parte CAR-T. Il numero di terapie eseguite è cresciuto di anno in anno, dalle 35 del 2019 (di cui l'83% nel Nord Italia) alle 498 nel 2024 (64% al Nord).

16 Regioni hanno eseguito almeno un trattamento con terapie cellulari nel periodo 2019-2024 e possono considerarsi attive. Non sono state eseguite terapie in Basilicata, Molise, Province Autonome di Trento e di Bolzano e Valle d'Aosta, in quanto non presenti centri accreditati.

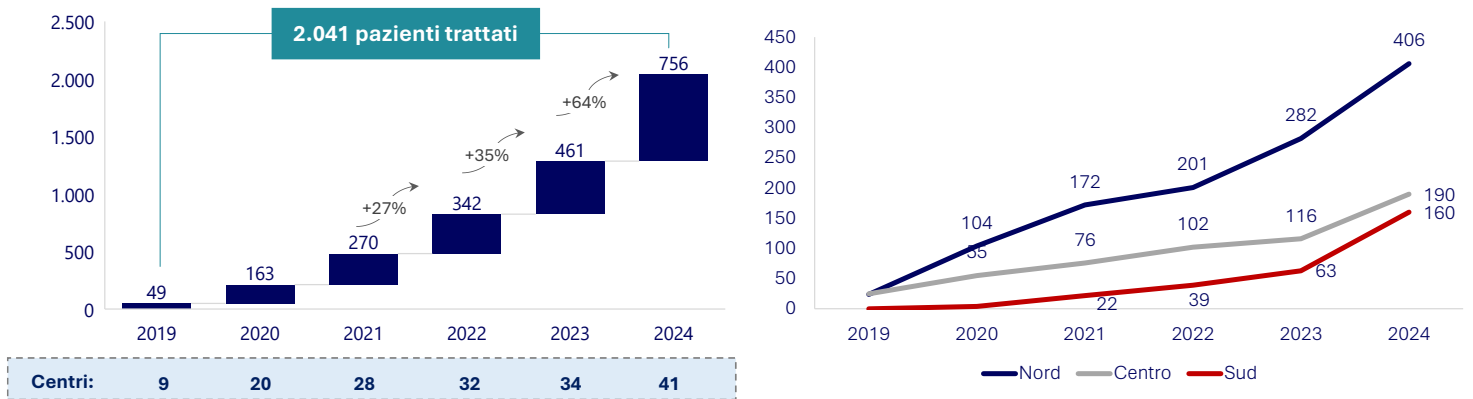
## L'analisi di The European House - Ambrosetti

L'assenza di dati puntuali relativi al volume di attività dei singoli centri, ha spinto The European House – Ambrosetti a realizzare una mappatura puntuale\* analizzando i dati relativi ai Centri in cui è stata effettuata almeno una CAR-T dal 2019 a dicembre 2024.

Secondo le rilevazioni risultano attivi 41 centri per un totale di 2.041 pazienti infusi.

Negli ultimi anni, si è assistito ad una crescita costante del numero dei pazienti trattati in corrispondenza anche di un aumento dei centri attivi e del numero di indicazioni.

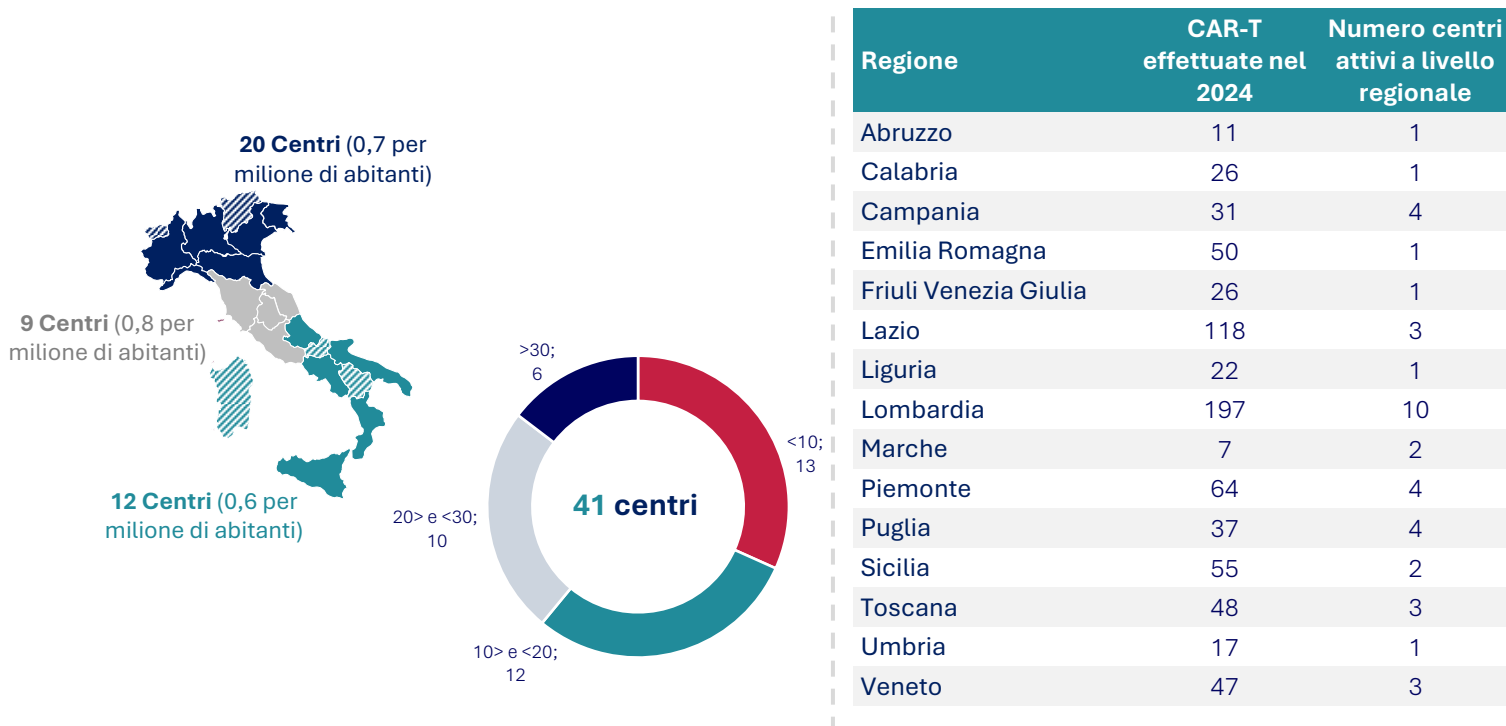
Dal 2019 al 2024 il 58% dei pazienti è stato trattato in strutture del Nord, il 28% in quelle del Centro e il 24% in quelle del Sud; guardando solo al 2024 i valori risultano pari rispettivamente a 54%, 25% e 21%



**Figura 10.** A sinistra: Pazienti trattati con CAR-T e centri attivi in Italia (numero), 2019-2024. A destra: Pazienti trattati con CAR-T in Italia per macroarea geografica (numero), 2019-2024 – Fonte: The European House – Ambrosetti sulla base dei dati forniti dalle strutture sanitarie attive nelle CAR-T, 2024

In generale in tutti i centri si è evidenziato un aumento del volume di attività a partire dall'anno di accreditamento, passando, dal 2020 al 2024, da 5,4 a 18,4 CAR-T per centro. Nel 2024, 6 Centri hanno infuso più di 30 pazienti, mentre 13 Centri meno di 10 in un anno, vale a dire meno di 1 al mese, con impatti organizzativi ed economici rilevanti.

(\*) Nota metodologica. Il punto di partenza è stato l'elenco dei Centri accreditati per la somministrazione delle CAR-T inserito nel «Libro GITMO 2023», che The European House – Ambrosetti ha verificato con i Referenti delle Direzioni Sanità delle Regioni e delle Province Autonome. È seguita la raccolta dati attraverso le Direzioni strategiche e/o i Responsabili delle Unità di Ematologia e Trapianti delle strutture, al fine di rilevare i volumi di attività dei singoli Centri dal 2019 a inizio dicembre 2024. I dati forniti includono i pazienti infusi con CAR-T cd. «commerciali» (compresi uso compassionevole e altre forme di accesso precoce), CAR-T cd. «accademiche», nonché i pazienti arruolati in trial clinici.

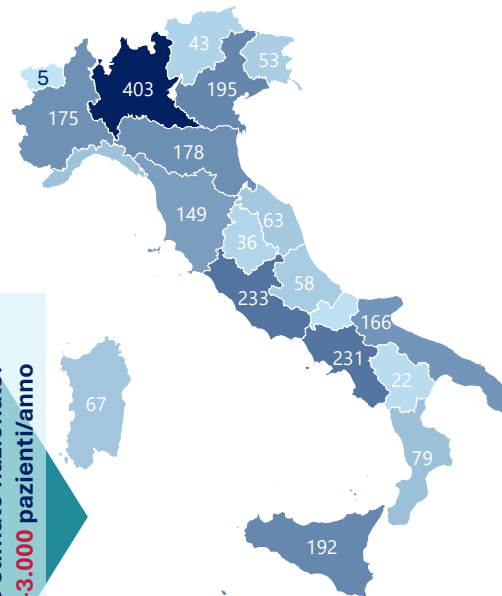


**Figura 12.** A sinistra: Distribuzione dei centri CAR-T attivi (numero), 2024. Al centro: Classificazione dei Centri per volume di attività in Italia (numero), 2024. A destra: CAR-T effettuate per Regione (numero), 2024 – Fonte: *The European House – Ambrosetti sulla base dei dati forniti dalle strutture sanitarie attive nelle CAR-T, 2024*

## I pazienti eleggibili al trattamento CAR-T in Italia

Sulla base delle attuali indicazioni per le CAR-T e del contesto epidemiologico, il numero di pazienti, adulti e pediatrici, che potrebbe beneficiare di tale trattamento si aggira annualmente tra i 1.800 e 3.000, numero 4 volte superiore ai pazienti trattati, se si considerano le sole CAR-T commerciali.

**Figura 13.** Stima annuale dei pazienti eleggibili al trattamento CAR-T per indicazione terapeutica a livello nazionale e regionale (numero), 2024 – Fonte: *The European House – Ambrosetti su fonti varie, 2024*



Le cause del limitato volume di attività di buona parte dei Centri, a fronte dell'elevato numero di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento, sono molteplici. Tra queste, la difficoltà a intercettare i pazienti, la carenza infrastrutturale e di personale qualificato nei Centri, e la mancanza, nei criteri di accreditamento, di una soglia minima di procedure all'anno.



Regione	Centro	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2019-2024 per centro
ABRUZZO (1)	Centro 1			2	6	11	11	30
CALABRIA (1)	Centro 1		3	9	8	12	26	58
CAMPANIA (4)	Centro 1			1	7	10	27	45
	Centro 2						2	2
	Centro 3						1	1
	Centro 4 (solo pediatrico)		1	0	0	0	1	2
EMILIA ROMAGNA (1)	Centro 1		16	28	25	40	50	159
FRIULI VENEZIA GIULIA (1)	Centro 1			1	9	9	26	45
LAZIO (3)	Centro 1	1	6	15	24	22	45	113
	Centro 2	2	7	9	16	16	20	70
	Centro 3 (solo pediatrico)	22	28	28	20	35	53	186
LIGURIA (1)	Centro 1		3	15	11	21	22	72
LOMBARDIA (10)	Centro 1	3	33	28	23	19	35	141
	Centro 2	2	14	16	21	31	38	122
	Centro 3		6	6	9	7	13	41
	Centro 4	9	12	20	20	29	24	114
	Centro 5	7	5	7	4	13	16	52
	Centro 6	2	7	18	21	15	17	80
	Centro 7			7	14	10	9	40
	Centro 8						15	15
	Centro 9				1	6	16	23
	Centro 10					7	10	17
MARCHE (2)	Centro 1			2	9	3	6	20
	Centro 2					1	1	2
PIEMONTE (4)	Centro 1		1	4	11	19	27	62
	Centro 2 (solo pediatrico)		1	0	1	0	4	6
	Centro 3			7	10	15	24	56
	Centro 4				1	7	9	17
PUGLIA (4)	Centro 1				1	13	16	30
	Centro 2						8	8
	Centro 3						6	6
	Centro 4						7	7
SICILIA (2)	Centro 1			9	13	14	33	69
	Centro 2			1	4	3	17	25
TOSCANA (3) <i>*(fino al 1° semestre 2024)</i>	Centro 1		5	7	9	15	19	55
	Centro 2 (solo pediatrico)*		1	1	2	1	0	4
	Centro 3		1	3	12	12	23	51
UMBRIA (1)	Centro 1		7	11	10	11	17	56
VENETO (3)	Centro 1		4	13	13	21	29	80
	Centro 2			0	6	8	18	32
	Centro 3 (solo pediatrico)				1	4	0	5
<b>15 Regioni</b>	<b>41 Centri</b>	<b>49</b>	<b>163</b>	<b>270</b>	<b>342</b>	<b>461</b>	<b>756</b>	<b>2.041</b>

**Figura 11.** Visione di sintesi delle attività CAR-T in Italia – Fonte: The European House – Ambrosetti sulla base dei dati forniti dalle strutture sanitarie attive nelle CAR-T, 2024

## I modelli organizzativi

Dal momento che i pazienti candidati al trattamento con CAR-T possono essere individuati in qualsiasi area del Paese, è importante che venga istituito un network collaborativo che permetta il referral precoce, un'alta specializzazione nelle fasi a maggior rischio clinico, una condivisione dei percorsi e la disseminazione delle competenze.

Il modello a rete più diffuso a livello regionale si basa sul principio «Hub&Spoke», in cui i centri Spoke:

- applicano i criteri dettati da AIFA per individuare i pazienti eleggibili al trattamento;
- gestiscono una lista di attesa che consente di programmare in anticipo le procedure diagnostiche e terapeutiche non appena viene posto il sospetto del fallimento di una terapia convenzionale;
- prendono contatto con un centro autorizzato a cui inviare il paziente e segnalano mediante la trasmissione di un'adeguata documentazione clinica del paziente proposto;
- mantengono la sinergia con il centro che effettua il trattamento (Centro Hub).

Il centro Hub, invece, una volta confermata l'indicazione, deve prendere in carico il paziente e avviare il percorso terapeutico, composto essenzialmente dalla raccolta delle cellule, la loro spedizione al centro di produzione, la somministrazione al paziente del prodotto finale e la gestione delle complicanze e del follow-up in collaborazione con il centro Spoke.

In alcuni casi, le specificità del territorio (orografia, densità abitativa, ...) hanno spinto alcune Regioni (ad esempio Lombardia e Puglia) all'implementazione di modelli alternativi, tra cui il Comprehensive Cancer Care Center Network. In questo caso, non sempre esiste una struttura centrale dominante, ma i centri tutti di pari livello possono collaborare e interagire, scambiando competenze, informazioni e risorse.

## Esempi di modelli organizzativi a livello regionale

Dal 2019 ad oggi, le Regioni hanno dovuto individuare, d'accordo con l'autorità centrale, le strutture per la somministrazione e il trattamento dei pazienti con CAR-T. In diversi casi, sono state anche istituite formalmente delle Reti CAR-T per facilitare il referral e il follow-up dei pazienti stessi.

## EMILIA ROMAGNA

La Regione Emilia Romagna nel 2019 ha istituito una rete sul modello Hub & Spoke con l'AOU di Bologna quale unico Centro operativo per la somministrazione delle CAR-T in collegamento e coordinamento con le altre Unità di Ematologia provinciale. Contestualmente, è stata istituita una Lista unica di pazienti eleggibili alle CAR-T. Il buon funzionamento della Rete CAR-T ha ispirato l'istituzione della Rete oncologica ed emato-oncologica regionale nel 2022, di cui la stessa Rete CAR-T è parte integrante. La Delibera N. 210 di febbraio 2024 ha individuato anche le Unità di Ematologia dell'AUSL di Reggio Emilia – IRCCS e dell'AOU di Modena come sedi per l'utilizzo delle CAR-T.

## LAZIO

Nel Lazio ci sono 3 Centri autorizzati per le CAR-T, di cui 2 per adulti (Policlinico Umberto I e Policlinico Gemelli - IRCCS) e 1 pediatrico (Ospedale Bambino Gesù). A ottobre 2024, la Det. G12917 ha ratificato quanto stabilito dalla Nota Prot. 1474913 di dicembre 2023, istituzionalizzando la Commissione di esperti, di cui fanno parte i Centri clinici di riferimento, i referenti dell'Area Farmaci e dispositivi e dell'Area Ospedaliera della Regione e il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, oltre al Centro Regionale Trapianti (CRT). Inoltre è stato recepito il documento «La Rete per le terapie CAR-T nel Lazio», è stata istituita presso il CRT la lista unica di pazienti eleggibili al trattamento CAR-T, ed le attività della rete CAR-T sono state integrate nella nascente Rete Oncologica Regionale.

## LOMBARDIA, PIEMONTE E VENETO

Lombardia, Piemonte, Puglia e Veneto hanno da tempo istituito reti ematologiche strutturate, che hanno facilitato la presa in carico dei pazienti CAR-T, seppur con modelli differenti.

Il Veneto ha 3 Centri CAR-T, di cui uno pediatrico, che sono inseriti grazie alla Rete Ematologica Veneta, in un modello a rete Hub & Spoke.

Il Piemonte, dove la Rete CAR-T è parte della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, ha 4 Centri CAR-T di cui uno pediatrico, articolati in una Rete Hub & Spoke.

In Lombardia i Centri CAR-T per adulti sono organizzati secondo il modello del Comprehensive Cancer Care Center.

## L'organizzazione nel centro CAR-T

La terapia con CAR-T richiede una gestione organizzativa complessa, che prevede la creazione di un team multidisciplinare per garantire un'efficace cura del paziente. Questa complessità deriva dalle diverse fasi del trattamento, che comprendono:

- **Coordinamento tra diverse figure professionali:** il percorso di cura coinvolge una pluralità di specialisti tra cui ematologi clinici, farmacisti, medici dei centri trasfusionali e biologi che lavorano nei laboratori per la gestione delle cellule modificate. Questo approccio collaborativo è fondamentale per monitorare tutte le fasi del trattamento, dalla raccolta delle cellule all'infusione finale. Un esempio di successo legato all'approccio collaborativo e multidisciplinare è rappresentato da quello introdotto in Regione Lazio che ha previsto l'organizzazione di incontri periodici online, anche precoci, tra Centri Hub e Spoke, finalizzati alla discussione dei casi clinici dei pazienti e alla definizione dei piani terapeutici e al monitoraggio in tempo reale della capacity regionale per massimizzarla.
- **Attenta gestione del paziente:** dopo l'aferesi (la procedura di raccolta dei linfociti), il paziente necessita di un attento monitoraggio mentre attende la preparazione delle cellule CAR-T, un processo che richiede circa un mese. Anche dopo l'infusione, il monitoraggio è cruciale, specialmente durante il primo mese di follow-up, poiché possono manifestarsi effetti collaterali come reazioni infiammatorie e neurologiche. La gestione di tali complicanze richiede l'intervento di un team multidisciplinare composto da neurologi, cardiologi, ematologi, anestesisti rianimatori e infettivologi.
- **Importanza di un team dedicato:** nei centri specializzati per la terapia CAR-T, viene costituito un team di circa 10 figure professionali che operano sinergicamente per garantire la gestione di tutte le fasi del trattamento. In particolare, la collaborazione coinvolge medici e specialisti di aree quali anestesia, neurologia, cardiologia, ematologia, medicina trasfusionale e farmacia. Durante la raccolta delle cellule, ad esempio, lavorano insieme ematologi, farmacisti e medici dei centri trasfusionali, mentre nella fase successiva al trattamento, sono coinvolti specialisti come intensivisti ed infettivologi per monitorare e gestire eventuali complicanze.
- **Ruolo del personale infermieristico:** il personale infermieristico svolge un ruolo chiave nel monitorare il paziente durante il ricovero, garantendo un controllo costante e tempestivo delle condizioni del paziente. Il monitoraggio continuo è essenziale per intervenire prontamente in caso di emergenze cliniche e per seguire protocolli standardizzati che includono, se necessario, il trasferimento in terapia intensiva.



**Figura 14.** A sinistra: Possibile organizzazione di un CAR-T Cell Team. A destra: Presenza del personale attuale dei CAR-T Cell Team per tipologia (% su totale) – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Jommi C, Cavazza M, Cavallo MC (2023), “Impatto organizzativo e di costo della gestione del percorso del paziente con CAR-T – I risultati dello studio CERGAS Bocconi”, fonti varie, 2024*

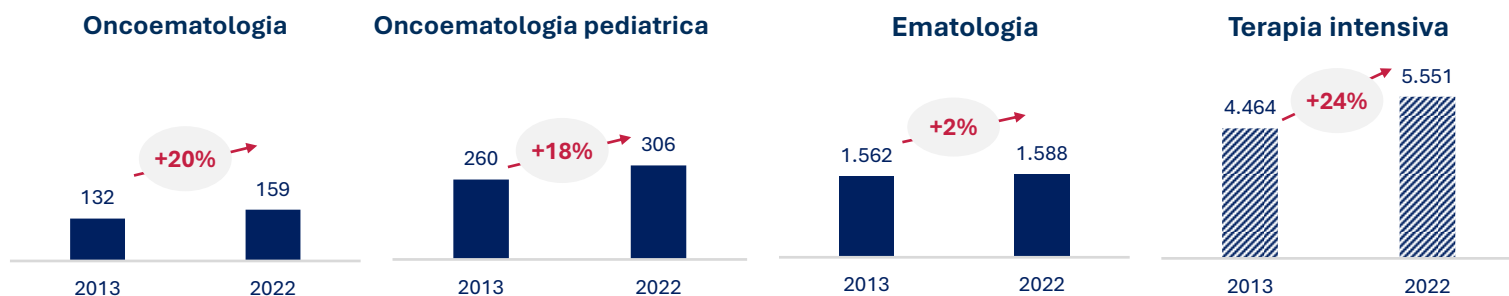
## Le risorse strutturali dei centri

Il trattamento con CAR-T richiede mediamente 10-14 giorni di ricovero. In una prima fase il paziente è sottoposto a linfodeplezione (che significa letteralmente ‘svuotare’ il compartimento linfocitario, cioè distruggere i suoi linfociti residenti) tramite i chemioterapici.

Dopo 5-7 giorni, il paziente è pronto per ricevere le CAR-T, cioè i linfociti addestrati a riconoscere e distruggere le cellule del tumore. Dopo l’infusione delle CAR-T il paziente resta ricoverato in osservazione per circa 10 giorni, per monitorare l’eventuale comparsa di effetti indesiderati.

L’effetto collaterale più comune della terapia con CAR-T è la sindrome da rilascio di citochine, che può richiedere il ricovero in terapia intensiva con un ulteriore incremento dei costi di degenza.

Negli ultimi 10 anni, il numero di posti letto in ematologia è rimasto sostanzialmente stabile (+2%), mentre è aumentato in maniera significativa nell’area oncoematologica (159 posti letto nel 2022). A seguito della pandemia c’è stato un incremento consistente anche dei posti letto complessivi in terapia intensiva. Nel 2022 i posti letto in ematologia hanno registrato un tasso di utilizzo dell’89%, quelli in oncoematologia dell’85%, le terapie intensive si fermano al 42%.



**Figura 15.** Posti letto di degenza ordinaria effettivamente utilizzati nelle strutture di ricovero pubbliche italiane (numero), 2013 e 2022 – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Ministero della Salute, 2024*

## Il percorso del paziente sottoposto a CAR-T

I pazienti idonei per il trattamento con CAR-T vengono indirizzati da uno specialista a un centro di trattamento CAR-T certificato. Presso questo centro, un team di esperti valuta la candidabilità del paziente alla terapia. In molte Regioni italiane, la Rete Ematologica organizza le strutture cliniche in poli ematologici, ciascuno dei quali è coordinato da centri di primo livello ("hub") in collegamento con centri di secondo e terzo livello ("spoke"). Questa rete permette un reclutamento più efficiente dei pazienti candidati alla terapia CAR-T, in cui i centri di secondo e terzo livello fungono da centri di riferimento per i pazienti. Se il paziente soddisfa i criteri definiti da AIFA e non presenta controindicazioni, viene redatto un documento di arruolamento, che marca il "giorno 0" del percorso terapeutico personalizzato.

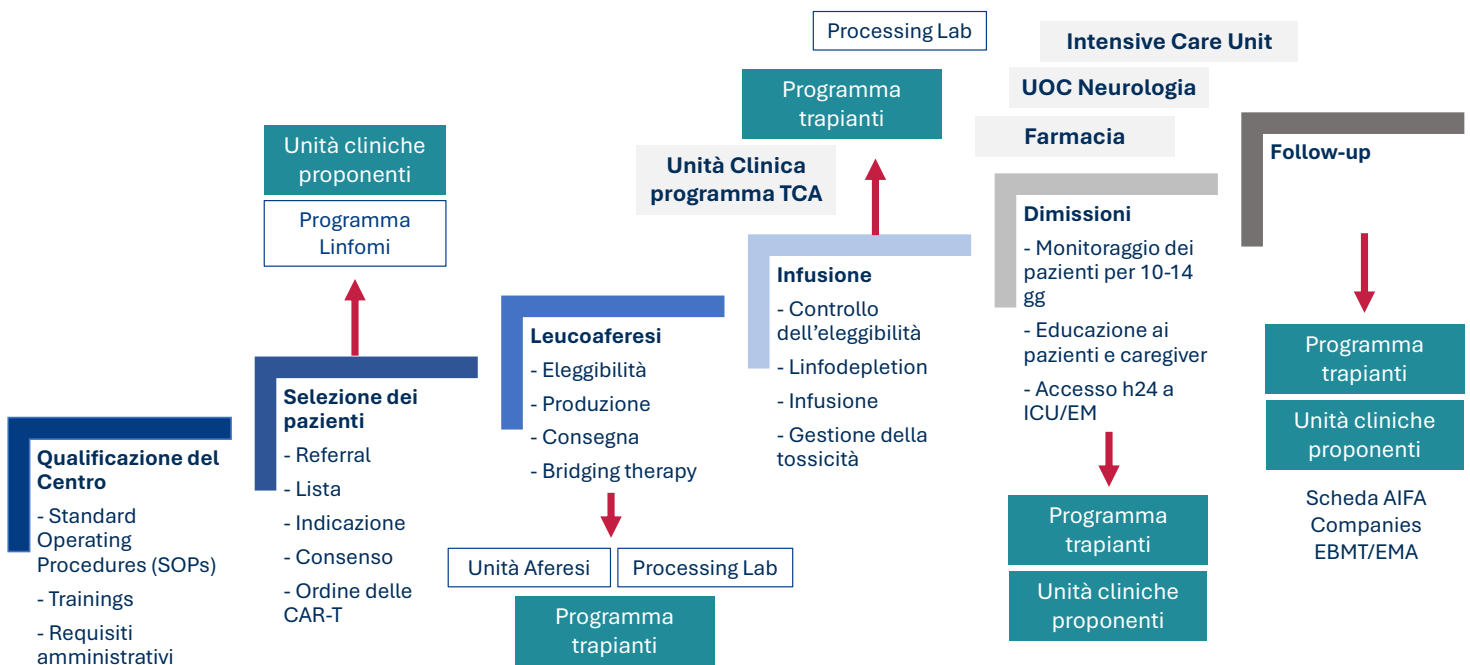
Prima della somministrazione delle CAR-T, il paziente è sottoposto a esami di laboratorio e strumentali per confermarne l'idoneità. Una volta verificata questa, viene programmato il giorno della linfocito-afesi, un procedimento che prevede la raccolta automatizzata dei linfociti T autologhi (del paziente stesso). I linfociti raccolti vengono inviati al sito produttivo dell'azienda farmaceutica per la modifica genetica, trasformandoli in cellule CAR-T. Durante l'attesa per la somministrazione, i pazienti con malattia attiva possono essere trattati con una terapia ponte (bridge therapy) per ridurre la carica tumorale, ottimizzando così l'efficacia potenziale della terapia. Una volta pronte, le cellule CAR-T, vengono infuse nel paziente dopo un ciclo di terapia linfo-depletiva, volto a facilitare l'espansione delle CAR-T una volta infuse.



**Figura 16.** Percorso semplificato del paziente CAR-T – Fonte: *The European House – Ambrosetti su fonti varie, 2024*



Dopo l'infusione, il paziente viene monitorato per circa 2 settimane per rilevare e gestire eventuali effetti collaterali; se non si osservano reazioni avverse significative, il paziente viene dimesso e seguito in regime di Day Hospital per alcune settimane. A tal proposito, si segnala una certa variabilità tra i Centri circa l'approccio per il monitoraggio. Successivamente, il paziente viene riaffidato al centro di riferimento di origine. L'evoluzione clinica di ciascun paziente trattato viene aggiornata e discussa settimanalmente nelle riunioni del CAR-T Cell Team, che consentono di garantire un follow-up costante e un rapido intervento in caso di complicanze o recidive. In totale, la procedura ha una durata di circa 3-4 settimane.



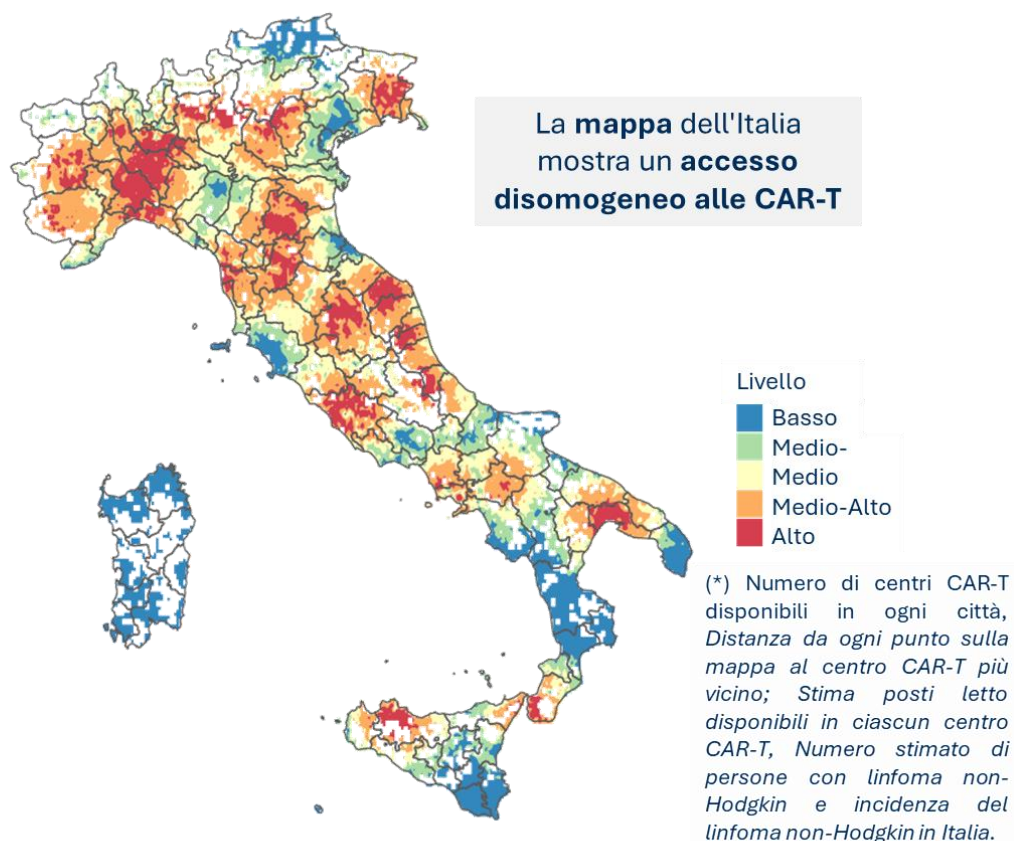
**Figura 17.** I principali step del percorso del paziente – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati F. Bonifazi presentati in occasione del webinar «Best practice organizzative in tempo di Covid: il percorso del paziente sottoposto a CAR-T» (2020), 2024*

## Il referral dei pazienti: difficoltà di accesso e disomogeneità

Secondo una survey di febbraio 2024, attualmente più di 1 paziente su 5 non viene inviato alla terapia CAR-T anche se idoneo. Alla base di questa valutazione risultano determinanti le motivazioni legate agli spostamenti che il paziente deve affrontare (57%).

Secondo il punto di vista del clinico, il paziente rifiuterebbe la terapia CAR-T per l'eccessivo impatto che la gestione della stessa avrebbe sulle spese (20%) e l'organizzazione familiare legate alla lontananza (34%), con un forte gradiente Nord-Sud. È inoltre da non sottovalutare l'impatto emotivo.

Secondo la stessa survey, a causa della necessità di una rete di supporto per tutta la durata della terapia, della distanza e della logistica, 1 onco-ematologo su 4 frenerebbe sull'invio del paziente a questo trattamento.



**Figura 18.** Indice di accessibilità al trattamento CAR-T in Italia – Fonte: The European House – Ambrosetti su dati ELMA, “Il tuo CAP conta”, 2024

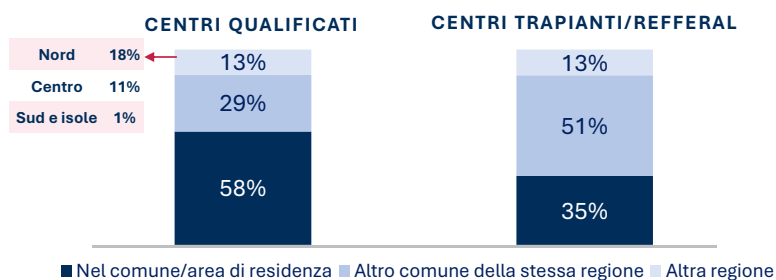
## L'emigrazione sanitaria nelle CAR-T

Sono molti i pazienti che si devono recare presso centri specializzati distanti dalla propria zona di residenza, e magari anche fuori Regione. Secondo una recente indagine di ELMA, ad esempio, il 13% dei pazienti in trattamento CAR-T, sia nei centri qualificati, che nei centri referral, sono trattati in una Regione diversa da quella di residenza.

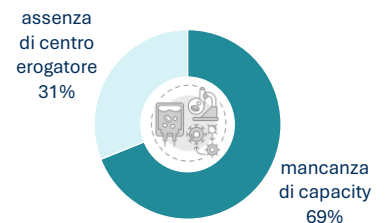
Questo comporta trasferimenti logistici significativi e la necessità di reperire alloggi e servizi di supporto per periodi prolungati, con implicazioni burocratiche che spesso complicano il percorso di cura per chi è sottoposto a trattamenti fuori dalla propria Regione di residenza.

In molte Regioni italiane, alle terapie CAR-T viene applicato il DRG 481, associato ai trapianti autologhi e classificato come DRG ad alta complessità. Nel 2022 (ultimo anno disponibile), i DRG ad alta complessità hanno rappresentato il 14,9% dei ricoveri in mobilità sanitaria e il 40,6% della spesa per mobilità sanitaria complessiva.

La mobilità sanitaria legata alle CAR-T ha un impatto rilevante su vari aspetti della vita dei pazienti e delle loro famiglie: non solo da un punto di vista psicologico, a causa dello stress e dell'incertezza, ma anche logistico ed economico, dato che queste trasferte possono essere onerose e difficili da gestire senza un adeguato supporto.



Al netto di valutazioni di distanze e spostamenti, coerentemente con la attuale distribuzione dei pazienti in terapia CAR-T, il **16%** dei pazienti eleggibili verrebbe inviato ad un **centro fuori Regione** - di questi oltre **2 su 3** per mancanza di **capacity adeguate nel centro di riferimento regionale**



**Figura 19.** A sinistra: Area di residenza dei pazienti in trattamento CAR-T (% su totale). A destra: Ragione dell'invio del paziente fuori Regione (%) – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ELMA, “Il tuo CAP conta”, 2024*

## La codifica DRG per le CAR-T

La codifica dei DRG (Diagnosis-Related Groups) per le terapie CAR-T in Italia rappresenta una sfida significativa, date le caratteristiche uniche di queste terapie avanzate. Le CAR-T, richiedono processi complessi e infrastrutture specifiche, oltre al coinvolgimento di molte figure, e sono quindi considerate procedure ad alta specializzazione.

Attualmente, il sistema di codifica DRG per le CAR-T non rispecchia completamente i costi effettivi della terapia, data la natura personalizzata e l'intensità delle risorse necessarie. Le CAR-T sono state inserite in DRG esistenti (come già accennato, in molte Regioni si tratta del DRG 481 – relativo al DRG per autotrapianto), che però non coprono adeguatamente le spese di produzione e somministrazione di queste terapie. Di conseguenza, molti ospedali e centri specializzati rischiano di non essere rimborsati in modo sufficiente per i trattamenti somministrati, limitando la sostenibilità economica e l'accessibilità della terapia a livello nazionale.

Per affrontare questa problematica, in Italia si sta discutendo l'introduzione di codici DRG specifici per le CAR-T o l'adeguamento dei meccanismi di rimborso, includendo tariffe che tengano conto dell'innovatività delle terapie. L'obiettivo finale è quello di migliorare l'equità di accesso e assicurare che i centri autorizzati possano continuare a offrire queste terapie senza subire un impatto economico negativo. Una possibile soluzione in discussione è il passaggio a un sistema di rimborso basato sui costi reali.

Purtroppo, contrariamente a quanto successo in altri Paesi (come Francia e Germania), in Italia non è infatti stato ancora previsto un finanziamento ad hoc per la gestione delle CAR-T (finanziamento per funzione) o un finanziamento integrativo rispetto al DRG di riferimento. Gli ospedali, infatti, ricevono un rimborso per prestazione basato sulla tariffa DRG del trapianto autologo.

### REGIONE VENETO - AULSS 8 BERICA

Il DRG per autotrapianto (ca 40.000 euro), individuato dal codice 481 «Trapianto di midollo osseo», copre la spesa per l'infusione, ma non i costi sostenuti prima e dopo.

Descrizione fase	Valore (€)
Valutazione condizione generale del paziente	1.686,35
Valutazione idoneità del paziente alla aferesi	480,20
Analisi e prestazioni pre-aferesi	240,90
Procedura di aferesi in regime ambulatoriale	355,15
Post-aferesi	587,70
Ricovero per infusione	39.758,72
Trattamento con farmaco salvavita	4.911,42
Monitoraggio e follow-up	13.398,60
<b>Totale</b>	<b>61.419,04</b>

**Figura 20.** Esempio di valorizzazione del percorso delle CAR-T – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati AULSS 8 Berica, Webinar “Focus Veneto. Breakthrough Innovation Car-T” del 14/07/2020, 2024*

## REGIONE EMILIA ROMAGNA

Secondo uno studio realizzato in Emilia Romagna all'interno di un ampio CAR-T Hub, dopo aver escluso il costo del prodotto CAR-T, le principali voci di costo del percorso sono i ricoveri ospedalieri (43,9%), seguiti da esami/procedure (26,3%) e altri farmaci (25,4%). Per quanto riguarda i costi dei farmaci e dei trattamenti diversi dai prodotti CAR-T, le voci di spesa più elevate riguardano gli eventi avversi, sia infettivi che extra-infettivi, verificatisi entro 30 giorni dall'infusione, che rappresentano il 63% del totale. In totale, il costo medio per paziente (escluso il costo delle CAR-T) è stato pari a circa 74.000 euro.

Voce di costo	Costo (euro)
Costo personale	1.110
Esami	19.416
Trasfusioni	1.654
Ospedalizzazioni	32.441
Aferesi	533
Terapie (CAR-T escluse)	18.751
<b>TOTALE</b>	<b>73.905</b>

**Figura 21.** Esempio di valorizzazione del percorso delle CAR-T – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati Di Staso, R., Casadei, B., Gentilini, M., Guadagnuolo, S., Pellegrini, C., Broccoli, A., ... & Argnani, L. (2024), "Economic evaluation of anti-CD19 CAR T-cell pathway for large B-cell lymphomas in the real-life setting: the experience of an Italian hub center in the first three years of activity", 2024*

La sostenibilità economica potrebbe essere favorita anche dallo sblocco del progetto da 60 milioni di euro per la costruzione di 6 Cell Factories di produzione delle CAR-T accademiche, varato in Conferenza Stato Regioni a giugno 2019: il progetto, sospeso con l'avvento della pandemia e destinato a riprendere, è volto a favorire la ricerca e, in ultima istanza, rendere più sostenibile il mercato favorendo la compresenza di CAR-T accademiche e commerciali in una dinamica collaborativa tra pubblico e privato.

## Il costo di implementazione e gestione delle CAR-T

Negli ultimi anni, l'impatto organizzativo ed economico delle terapie CAR-T, così come la complessità del percorso clinico associato, hanno ricevuto scarsa attenzione non solo da parte dei payer, ma anche nella letteratura scientifica. Tuttavia, questi aspetti sono spesso citati come cause di ritardi nell'accesso dei pazienti alla terapia.

Un recente studio\* ha esaminato dettagliatamente i costi che gli ospedali devono sostenere per implementare e gestire le terapie con CAR-T. Tra gli aspetti tecnici, lo studio ha messo in luce l'importanza di infrastrutture dedicate, come reparti di terapia intensiva per gestire potenziali effetti collaterali gravi, tra cui la sindrome da rilascio di citochine e le neurotossicità. A questi costi si aggiungono quelli per il personale qualificato (medici, infermieri e farmacisti specializzati) e per la formazione continua, dato il livello di complessità del trattamento. I risultati mostrano che il costo iniziale di implementazione ammonta a circa 1,31 milioni di euro, di cui il 77% è destinato alle attività di garanzia della qualità, il 17% dedicato ai protocolli e il restante 6% all'education.

Il costo medio totale del percorso, considerando il trattamento e la gestione del paziente con CAR-T, si aggira sui 300.000 euro; in particolare i costi per ogni paziente che accede al percorso CAR-T variano mediamente tra 48.000 e 57.000 euro, arrivando a 96.000 - 106.000 euro per i pazienti che proseguono con il follow-up (oltre l'85% è legato al costo della terapia e dell'ospedalizzazione).

Questi dati evidenziano la necessità di un sistema di rimborso adeguato per sostenere i costi delle CAR-T, oltre a strategie di ottimizzazione dei percorsi clinici.

## La rimborsabilità delle CAR-T in Italia

Attualmente, AIFA ha valutato 5 delle 6 CAR-T autorizzate a livello europeo. Il processo di valutazione nazionale delle CAR-T dura in media 531 giorni, parte di un processo che, dalla sottomissione del dossier in EMA alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, è pari a 920 giorni. In Italia, le estensioni di indicazione vengono valutate in tempi mediamente più rapidi (circa 5 mesi in meno) rispetto al processo di prima valutazione per l'ammissione del farmaco alla rimborsabilità.

Dal momento in cui un prodotto è rimborsabile, sono necessari altri mesi per l'effettivo accesso al farmaco a livello regionale: dagli ultimi dati disponibili, solo 3 delle 5 CAR-T autorizzate risultano movimentate. Per queste, sono stati impiegati da un minimo di 155 a un massimo di 611 giorni dalla data di pubblicazione in GU alla prima data in cui si osserva la prima movimentazione della CAR-T in una Regione.

Indicatore	Definizione	Prime indicazioni	Estensioni di indicazione	Differenziale
<b>Tempo regolatorio EMA-AIFA</b>	Tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in EMA alla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale	<b>920</b>	<b>884</b>	<b>-35</b>
di cui <b>Valutazione AIFA</b>	Tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in AIFA alla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale	<b>531</b>	<b>381</b>	<b>-151</b>

**Figura 22.** Tempo medio di accesso alle CAR-T – Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ATMP Forum, 2024*

Allo stato attuale, tutte le indicazioni di CAR-T che avevano ottenuto l'innovatività piena (a eccezione di una) hanno terminato il periodo di innovatività (36 mesi), perdendo di conseguenza l'accesso al Fondo per i farmaci innovativi. Alcune Regioni hanno individuato modalità di finanziamento alternative per garantire la somministrazione delle CAR-T, alimentando la già esistente disomogeneità nell'accesso.

- La **Lombardia** ha inserito le CAR-T che hanno perso l'innovatività piena nel file F, finanziato con un importo di 37 milioni di euro nel 2024; la cifra è ricavata dalla stima dei pazienti da trattare nel corso dell'anno fornita dai singoli Centri; i fondi regionali sono destinati solo alle aziende che effettuano CAR-T e sulla base del numero di terapie che si prevede di somministrare.
- Il **Friuli Venezia Giulia** che, come Regione a Statuto Speciale, non beneficia del Fondo Innovativi, nel 2022 ha istituito un Fondo sovraziendale di 2,5 milioni di euro per le CAR-T.
- Nell'unico Centro CAR-T della **Liguria**, il Centro Trapianti genera un budget separato per le CAR-T rispetto alla normale attività di trapianto.
- Il **Lazio** ha sviluppato degli algoritmi per avere una stima dei pazienti eleggibili, elemento utile alla programmazione per le risorse economiche.
- La **Sicilia** ha identificato un unico Centro di committenza delle CAR-T (ASP Palermo), a prescindere dall'ASP di provenienza del paziente, così da razionalizzare i costi e velocizzare i processi.



## I modelli di prezzo e rimborso delle CAR-T

Per le prime terapie che hanno ricevuto l'autorizzazione al commercio da parte di EMA, AIFA ha inizialmente negoziato un modello di rimborso appartenente alla modalità di Risk sharing conosciuto con il nome di "payment at result". Secondo tale modello, il SSN era tenuto a pagare il farmaco solo se ne veniva dimostrata l'efficacia secondo condizioni negoziali.

Questo meccanismo di rimborso implicava che il SSN potesse remunerare completamente soltanto i pazienti che effettivamente traevano beneficio dal trattamento, in caso contrario il farmaco erogato era a carico dell'azienda farmaceutica.

Il precedente meccanismo di rimborso è stato semplificato a partire da dicembre 2022 a favore di uno sconto obbligatorio sul prezzo ex factory da praticarsi alle strutture del SSN (pubbliche e private accreditate). I nuovi prezzi di cessione, incorporano i benefici che potevano derivare dal meccanismo di payment at result grazie alle confermate evidenze cliniche emerse dall'analisi dei dati di efficacia e sicurezza presenti nei registri di monitoraggio.

### IL MODELLO DEL PAYMENT AT RESULT

- Oltre ad essere stata riconosciuta come terapia all'avanguardia dal punto di vista clinico, la CAR-T rappresenta un trattamento innovativo anche in termini di rimborsabilità.
- Il cambio di paradigma nelle terapie farmacologiche, che vede il crescente passaggio dai farmaci tradizionali alle terapie sempre più personalizzate, mirate e complesse, aveva richiesto un nuovo approccio di valutazione dell'innovazione e l'adozione di nuovi modelli di prezzo e rimborso, sempre più basati sul valore della terapia.
- Nel caso di alcune CAR-T, la modalità del payment-at-result\* applicata al farmaco ha previsto l'infusione al paziente a costo zero e il successivo pagamento in tranche da 6, 9 e 12 mesi, solo nel caso di esito positivo del trattamento.
- Per finanziare la cura, il Sistema Sanitario aveva previsto l'utilizzo del Fondo speciale per i farmaci innovativi oncologici e non oncologici.

(\*) Questa tipologia di accordo ha superato il payment by result, in cui il pagamento era comunque dovuto e solo poi, se si dimostrava che la malattia era progredita, l'azienda doveva restituire il prezzo del farmaco

## Prospettive Future per un accesso equo e sostenibile

### Espansione dell'uso delle CAR-T: nuove indicazioni terapeutiche e progressi scientifici

I successi delle CAR-T contro le neoplasie onco-ematologiche, come i linfomi, la leucemia linfoblastica e persino il mieloma multiplo, sono ormai parte della storia della medicina moderna: negli ultimi 6 anni sono state rese disponibili terapie innovative che hanno offerto nuove prospettive di cura per malattie recidivanti o talmente resistenti ai trattamenti da non lasciare alternative di cura.

Sulla base dei risultati ottenuti nei tumori ematologici, i ricercatori hanno esplorato l'applicazione delle CAR-T anche ai tumori solidi. Tuttavia, l'efficacia di questa terapia nelle neoplasie solide si è dimostrata limitata e sembra attribuibile principalmente alla vasta eterogeneità di antigeni espressi sulla superficie delle cellule tumorali, che rende complessa l'identificazione di bersagli specifici e selettivi.

Inoltre, il microambiente tumorale ostile di questi tumori – caratterizzato, tra l'altro, da barriere fisiche, fattori immunosoppressivi e una scarsa infiltrazione delle cellule CAR-T – ha contribuito a ridurre significativamente i tassi di successo rispetto a quanto osservato nei tumori ematologici.

#### APPROVAZIONE DI PRIME TERAPIE A BASE DI CELLULE T PER UN TUMORE SOLIDO

- A febbraio 2024, negli Stati Uniti la FDA ha approvato la prima immunoterapia con TIL (tumor-infiltrating lymphocyte, linfociti infiltranti il tumore) per i tumori solidi, nella fattispecie per il melanoma metastatico. Attraverso questa immunoterapia, la FDA ha aperto la strada per l'applicazione clinica di un nuovo meccanismo per combattere le cellule tumorali che impiega cellule T specifiche per il paziente - le cellule TIL - capaci di riconoscere i marcatori tumorali distintivi presenti sulla superficie cellulare del cancro.
- Successivamente, a settembre 2024, la FDA ha approvato una nuova terapia a base di linfociti T (cosiddetta terapia - TCR) per il trattamento di pazienti adulti affetti da un raro tumore dei tessuti molli, ovvero il sarcoma sinoviale.
- Le terapie TCR sono progettate per prendere a bersaglio antigeni espressi non solo sulla superficie delle cellule neoplastiche ma anche - e soprattutto - al loro interno: il perno di questa nuova classe di immunoterapie è proprio il T-Cell Receptor (recettore dei linfociti T) che consente il legame del linfocita alla cellula bersaglio.

Negli ultimi anni, alcuni ricercatori stanno studiando la possibilità di utilizzo delle CAR-T per il trattamento del glioblastoma, un tumore cerebrale molto difficile da trattare. In particolare, si sta esplorando l'infusione intracerebrale come metodo per migliorare l'efficacia del trattamento. In tre studi pubblicati recentemente, vengono riportati risultati importanti sull'uso di questo approccio.

- Nel **primo studio**, pubblicato su Nature Medicine dai ricercatori del City of Hope Research Institute in California\*, 65 pazienti con glioblastoma sono stati trattati con cellule CAR-T mirate all'antigene IL-13Rα2, specifico delle cellule tumorali. L'infusione intracerebrale si è dimostrata sicura e ha mostrato alcune risposte cliniche positive.
- Il **secondo studio**, condotto dal Glioblastoma Translational Center of Excellence dell'Università della Pennsylvania e anch'esso pubblicato su Nature Medicine\*\*, ha cercato di aumentare l'efficacia della terapia prendendo di mira due antigeni, IL-13Rα2 e EGFR, presenti nel tumore. Le cellule CAR-T sono state iniettate nel liquido cerebrospinale di sei pazienti, mostrando segnali di efficacia incoraggianti.
- Nel **terzo studio**, i ricercatori del Massachusetts General Cancer Center e della Harvard Medical School hanno sviluppato una nuova strategia combinata\*\*\*. Le cellule CAR-T sono state programmate per riconoscere una variante del recettore EGFR sulle cellule tumorali e per rilasciare un anticorpo contro EGFR standard, stimolando così una risposta immunitaria amplificata. La terapia, descritta nel New England Journal of Medicine, è stata testata su tre pazienti e ha portato a una rapida riduzione del tumore in tutti i casi, con una risposta duratura in uno dei pazienti.

Questi risultati suggeriscono che la somministrazione locale delle CAR-T direttamente nell'area tumorale potrebbe migliorare l'efficacia delle terapie CAR-T contro i tumori solidi. Se confermata da studi clinici più ampi, questa strategia potrebbe aprire la strada a somministrazioni locali in altre patologie tumorali, come nel polmone o nel pancreas, adattando la tecnica all'organo bersaglio.

La prevista espansione dell'uso delle CAR-T porterà anche a un aumento della spesa associata a queste terapie, evidenziando la necessità di una maggiore programmazione a livello nazionale e regionale.

## Il valore dei Partenariati Pubblico-Privati

La **collaborazione permanente pubblico-privato** e un **dialogo tra tutti gli stakeholder** – accademia, industria del farmaco, Istituzioni, operatori sanitari e pazienti – diventano fondamentali e costituiscono la chiave per assicurare un accesso più ampio ed equo alle CAR-T e alle cure in generale:

- Il **settore pubblico**, tramite le strutture sanitarie e le università, apporta contributi cruciali alla ricerca scientifica di base, alla sperimentazione clinica e alla formazione di professionisti specializzati, anche attraverso la creazione di percorsi formativi specifici con corsi universitari, master e programmi di dottorato;
- Il **settore privato**, invece, ha la capacità di accelerare il trasferimento tecnologico, garantendo investimenti per le fasi di produzione, commercializzazione e distribuzione delle terapie CAR-T, oltre che per la formazione continua del personale sanitario per assicurare che siano aggiornati sulle ultime tecnologie e pratiche di produzione.

L'auspicio è che anche in Italia sia proposto con sempre maggiore convinzione un **modello di collaborazione “win-win” tra istituzioni accademiche e aziende farmaceutiche**. Analogamente a quanto si è già verificato negli Stati Uniti dove le grandi istituzioni accademiche, tra cui l'Università della Pennsylvania, il Baylor College of Medicine di Houston, il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York o il Cancer Center di Seattle, hanno sviluppato rapporti di partnership con l'industria farmaceutica.

L'Italia potrà giocare un **ruolo da protagonista nell'ambito della ricerca, sviluppo, produzione e del trattamento in questo ambito** soltanto se riuscirà ad attuare strategie che coinvolgono investimenti per l'innovazione e la ricerca biotecnologica, politiche di supporto, collaborazione tra pubblico e privato e sviluppo delle infrastrutture.

## L'ottimizzazione dei modelli organizzativi

La terapia con CAR-T richiede una gestione organizzativa complessa. Considerata l'attuale organizzazione si avverte la necessità di accompagnare i centri qualificati e quelli satellite in un **processo di rafforzamento delle competenze e di condivisione** delle conoscenze rafforzando le reti esistenti e promuovendo la «Rete delle Reti» a livello nazionale. Parallelamente all'istituzionalizzazione delle reti, ulteriori opportunità di sviluppo emergono dall'inserimento dell'opzione terapeutica CAR-T (e delle sue modalità di accesso) all'interno dei PDTA relativi ai gruppi di patologie per i quali sono indicate, e a tendere dalla formalizzazione di linee guida multidisciplinari specifiche per le CAR-T, come già accade in alcune Regioni.

Un ulteriore elemento di attenzione è rappresentato dalla **lista unica d'attesa informatizzata**, da implementare almeno a livello regionale, già realtà in alcune Regioni. Attraverso la lista è possibile gestire gran parte delle attività antecedenti alla presa in carico e, tramite l'inserimento dei criteri AIFA, supportare l'operatività dei Centri Spoke, ottimizzando il referral dei pazienti.

Le **potenzialità delle piattaforme di teleconsulto e delle soluzioni di telemedicina** all'interno del percorso CAR-T sono molte. Inoltre, la creazione di piattaforme uniche per la condivisione dei dati è fondamentale per evitare la frammentazione degli stessi: tutte le informazioni messe a disposizione dei Centri - specializzati e non - possono così trovare spazio in un unico registro che ottimizzi la gestione del percorso terapeutico e la fase del follow-up. In questo contesto, risulta essenziale garantire la protezione dei dati personali dei pazienti inseriti in piattaforma, evitando la gestione della stessa da parte delle aziende farmaceutiche. L'attenzione alla privacy rappresenta un punto particolarmente critico anche considerando che, diversamente dalle procedure di autotrapianto che prevedono una codifica anonima univoca, nel caso delle terapie CAR-T i titolari del trattamento dei dati sensibili dei pazienti sono le aziende farmaceutiche, come previsto dall'attuale normativa italiana ed europea.

In altri Paesi europei, già da anni sono stati implementati alcuni modelli di gestione delle CAR-T che puntano a decentralizzare alcuni dei passaggi generalmente eseguiti nel Centro autorizzato alla somministrazione, favorendo la maggior collaborazione con i centri periferici e con le altre strutture di cura e assistenza e, di conseguenza, allentando la pressione sui Centri qualificati. Questi modelli potrebbero contribuire altresì ad aumentare il volume di attività dei Centri senza necessariamente aumentare il numero dei Centri stessi.

- In **Francia, Germania** e, da pochi mesi, **Spagna**, è stata introdotta la possibilità di decentralizzare la linfocitoafèresi (prelievo dei linfociti, per la successiva reingegnerizzazione e reinfusione) nei Centri con capacity aferetica maggiore, attraverso accordi tra questi e i Centri con capacity inferiore. Anche in Italia, molte strutture offrono questo servizio di aferesi ad esempio delle cellule staminali per trapianto autologo o allogenico, ma non ancora per CAR-T.
- In **Francia**, dove il numero di Centri qualificati è relativamente limitato rispetto all'attività grazie a una forte collaborazione tra le strutture, è stata anche introdotta la possibilità per i pazienti di essere dimessi dal Centro qualificato subito dopo la fase di reinfusione per proseguire con la fase di monitoraggio e follow-up presso il Centro periferico di provenienza (o comunque in un nuovo Centro periferico, più vicino ai luoghi di vita e lavoro). In Italia, per ridurre il periodo di degenza ospedaliera, l'Ematologia di Cuneo ha da anni avviato un programma di assistenza domiciliare integrata che offre ad alcuni pazienti sottoposti a trapianto autologo che non risiedono nelle vicinanze di Cuneo di svolgere il lungo periodo post trapianto presso una "Casa AIL" vicina all'ospedale; questa esperienza potrebbe essere replicata anche per le CAR-T.

## Definizione di un sistema di classificazione e DRG specifici

I fattori che contribuiscono alla **sostenibilità del percorso del paziente** sono molteplici: da un lato la mancanza di un sistema di classificazione e DRG specifici, a cui si lega la possibilità di definire i volumi di risorse ospedaliere necessarie, dall'altro la difficoltà derivante dalla combinazione e dall'integrazione delle attività di CAR-T e trapiantologica.

In **Francia** è stata prevista una remunerazione accessoria per giornata di degenza, in caso di somministrazione di cellule CAR-T, mentre in **Germania** è stato previsto un sistema di accesso a fondi ad hoc per le tecnologie innovative che abbiano un importante impatto organizzativo (sistema NUB), tra cui le CAR-T (si tratta di un finanziamento aggiuntivo per la gestione complessiva della terapia che gli ospedali possono richiedere).

In Italia si avverte l'urgenza di **formulare un DRG specifico per le CAR-T** con cui assicurare un percorso di cura adeguato alle esigenze dei pazienti in grado di remunerare il valore complessivo di queste terapie, che comprende le attività di ingegnerizzazione e re-infusione delle cellule ma anche tutti gli aspetti infrastrutturali necessari per la loro gestione pre e post trattamento.

In mancanza di un DRG specifico e nell'ottica di garantire un trattamento equo a tutti i pazienti, diventa cruciale per i decisori regionali e nazionali **stimare i fabbisogni utili alla programmazione per ottimizzare le risorse economiche** per l'intero percorso di cura. Si stanno infatti affermando esperienze regionali di sviluppo di algoritmi che permetteranno di identificare una stima di pazienti eleggibili al trattamento; l'implementazione, ove non presente, e l'alimentazione di registri informatizzati specifici per le CAR-T rappresentano una condizione necessaria per l'analisi continua dei dati e il perfezionamento delle stime dei fabbisogni.

Non ultimo, le CAR-T, che si caratterizzano per un **disallineamento tra costi concentrati nel breve periodo e benefici diffusi su un orizzonte temporale più ampio**, presentano caratteristiche di investimento tipiche della spesa in conto capitale, che imporrebbe una contabilizzazione di queste terapie come tale. Su questa base ALTEMS nello studio «La valutazione della spesa per le terapie avanzate» pubblicato a giugno 2023 propone un «nuovo metodo di pagamento, frazionato e rateizzabile oltre l'anno finanziario e outcome based (Annuity Payment Model) [...] che prevede un meccanismo di condivisione del rischio tra SSN e aziende produttrici, in un'ottica di public-private partnership, per cui il SSN sarà tenuto a corrispondere le rate annuali solo fintanto che la terapia dovesse risultare efficace.

## Verso una nuova governance per le CAR-T

In Italia emerge una **variabilità in termini di centri accreditati** per area geografica, ridottasi però sensibilmente negli anni, e di volume di attività dei singoli centri.

Nell'ottica di una miglior programmazione dell'attività dei Centri, si avverte la necessità di una **pianificazione generale sulle ATMP**, a partire dalla stima dei pazienti eleggibili in base al contesto epidemiologico sulla base del quale stabilire una soglia minima di pazienti da trattare nel singolo Centro; tale soglia potrà essere aumentata con l'avanzamento della CAR-T nella linea di trattamento o dall'estensione delle indicazioni disponibili a patologie a più alta prevalenza.

La **definizione del rapporto ottimale tra bacino di utenza e volume di attività dei Centri** non può prescindere dalla valutazione della correlazione tra volumi ed esiti: i Registri AIFA attualmente tracciano solo la terapia e l'indicazione terapeutica, ma non l'outcome in termini di corretta selezione dei pazienti e di efficacia della terapia rispetto alle alternative terapeutiche disponibili (appropriatezza prescrittiva) rendendo difficile questa valutazione, già complessa per la (relativa) novità della terapia, introdotta in Italia nel 2019; su questo punto l'apporto dei clinici sarà fondamentale.

Per garantire un accesso equo e sostenibile alle CAR-T, è essenziale un **approccio integrato che coinvolga attori pubblici e privati**, e preveda interventi strutturali, economici e organizzativi, con un forte coordinamento a livello centrale.

Nello specifico, potrebbe avere un senso concepire una **rete nazionale dei Centri**, eventualmente quale articolazione del Coordinamento Generale delle Reti Oncologiche, con una **stanza di compensazione per la mobilità extraregionale**, anche alla luce della revisione del DM 70 attualmente in corso, che va a individuare delle Reti nazionali di patologia. L'istituzione di una **cabina di regia multistakeholder in capo alla Rete dei Centri CAR-T**, composta da esperti delle associazioni scientifiche e dei pazienti, ematologi e dagli altri specialisti previsti nei CAR-T Cell Team e coordinata dal Ministero della Salute, potrebbe favorire anche la definizione di linee di indirizzo nazionali. Si tratta di **definire standard strutturali, organizzativi e di volume-esito**, partendo dai criteri di appropriatezza clinica, sia dal punto di vista della diagnosi che delle procedure, e dettagliare così i criteri di accreditamento dei centri anche a beneficio delle Istituzioni e delle aziende produttrici, con una conseguente ottimizzazione dei tempi tecnici per finalizzare i contratti e attivare il centro.



## Bibliografia

AULSS 8 Berica, Webinar “Focus Veneto. Breakthrough Innovation Car-T” del 14/07/2020.

Bagley, S. J., Logun, M., Fraietta, J. A., Wang, X., Desai, A. S., Bagley, L. J., ... & O'Rourke, D. M. (2024), «Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Rα2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results», *Nature Medicine*.

Brown, C. E., Hibbard, J. C., Alizadeh, D., Blanchard, M. S., Natri, H. M., Wang, D., ... & Badie, B. (2024), «Locoregional delivery of IL-13Rα2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial», *Nature medicine*.

Cartron, G., Thieblemont, C., Borget, I., Rioufol, C., Berthet, M., Portal, C., ... & Houot, R. (2024), “Évaluation en vie réelle du parcours de soins des patients éligibles à un traitement par axicabtagene ciloleucel: cohorte multicentrique IMPA-CT”. *Bulletin du Cancer*, 111(11), 1020-1029.

Cavallo, Maria Caterina, et al. "Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study." *BMC Health Services Research* 24.1 (2024).

Choi, B. D., Gerstner, E. R., Frigault, M. J., Leick, M. B., Mount, C. W., Balaj, L., ... & Maus, M. V. (2024), «Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma», *New England Journal of Medicine*, 2024.

Di Rocco, A. et al. (2024), “The CARCHAT project and the Regione Lazio lymphoma network ‘relli’ hub-and-spoke model for managing car-t patients journey”.

Di Staso, R., Casadei, B., Gentilini, M., Guadagnuolo, S., Pellegrini, C., Broccoli, A., ... & Argnani, L. (2024), “Economic evaluation of anti-CD19 CAR T-cell pathway for large B-cell lymphomas in the real-life setting: the experience of an Italian hub center in the first three years of activity”.

ELMA, “Il tuo CAP conta”, 2024.

EMBT Registry, 2024.

F. Bonifazi presentati in occasione del webinar «Best practice organizzative in tempo di Covid: il percorso del paziente sottoposto a CAR-T» (2020).

Foglia, E., Garagiola, E., Ladisa, V., Rambaldi, A., Cairoli, R., Sammassimo, S., ... & Croce, D. (2023), “Multidimensional results and reflections on CAR-T: the Italian evidence”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

Giorgioni, L., Ambrosone, A., Cometa, M. F., Salvati, A. L., & Magrelli, A. (2023), “CAR-T state of the art and future challenges, a regulatory perspective”. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11803.

Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare – GITMO (2024), “Libro 2023”.

Jommi C, Cavazza M, Cavallo MC (2023), “Impatto organizzativo e di costo della gestione del percorso del paziente con CAR-T – I risultati dello studio CERGAS Bocconi”.

Litvinova, Y., Merkur, S., Allin, S., Angulo-Pueyo, E., Behmane, D., Bernal-Delgado, E., ... & Panteli, D. (2024), “Availability and financing of CAR-T cell therapies: A cross-country comparative analysis”, *Health policy*.

Regione Lazio (2024), «La rete per le terapie CAR-T nella Regione Lazio»,

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (2024), “Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T”.

The European House – Ambrosetti (2024), “XIX Rapporto Meridiano Sanità”.

The European House – Ambrosetti (2024), “XVI Rapporto Meridiano Sanità”.

## Sitografia

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

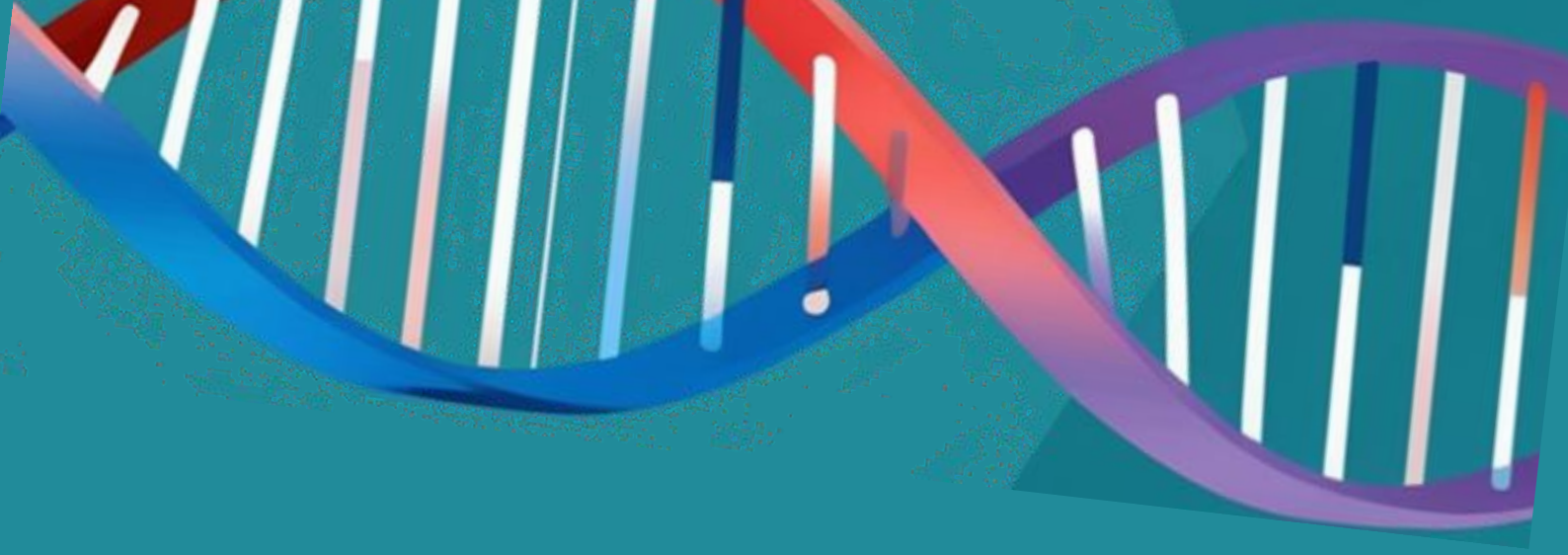
EMA - European Medicines Agency - [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

FDA - Food and Drug Administration – [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Ministero della Salute - [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

Osservatorio Terapie Avanzate - [www.osservatorioterapieavanzate.it](http://www.osservatorioterapieavanzate.it)





PUBBLICAZIONE A CURA DI

The European House – Ambrosetti

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per qualsiasi chiarimento o  
approfondimento è possibile contattare la  
Practice Healthcare all'indirizzo mail  
[healthcare@ambrosetti.eu](mailto:healthcare@ambrosetti.eu)



**The European House**  
Ambrosetti

*Con la sponsorizzazione non  
condizionante di*

