



DESIGNED FOR YOUR WORLD

SDA Bocconi
SCHOOL OF MANAGEMENT

***IMPATTO ORGANIZZATIVO E DI COSTO DELLA GESTIONE DEL
PERCORSO DEL PAZIENTE CAR T.
I RISULTATI DELLO STUDIO CERGAS BOCCONI***

Claudio Jommi*, Marianna Cavazza°, Maria Caterina Cavallo°

* Università del Piemonte Orientale e CERGAS SDA Bocconi

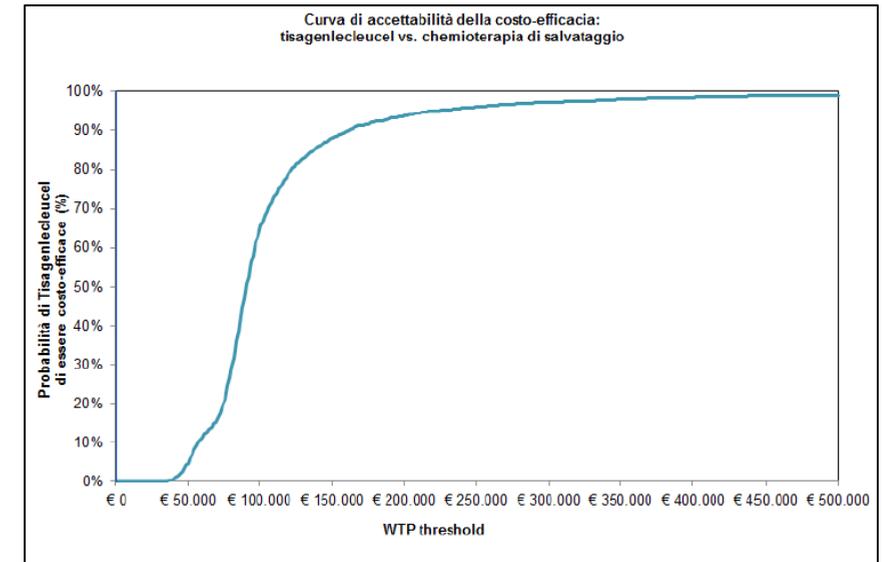
° CERGAS SDA Bocconi

- **Background: perché una ricerca su impatto organizzativo e di costo di gestione del Paziente CAR T?**
- Metodo
- Risultati
- Discussione

Evidenze su costo-efficacia CAR T in Italia (1)

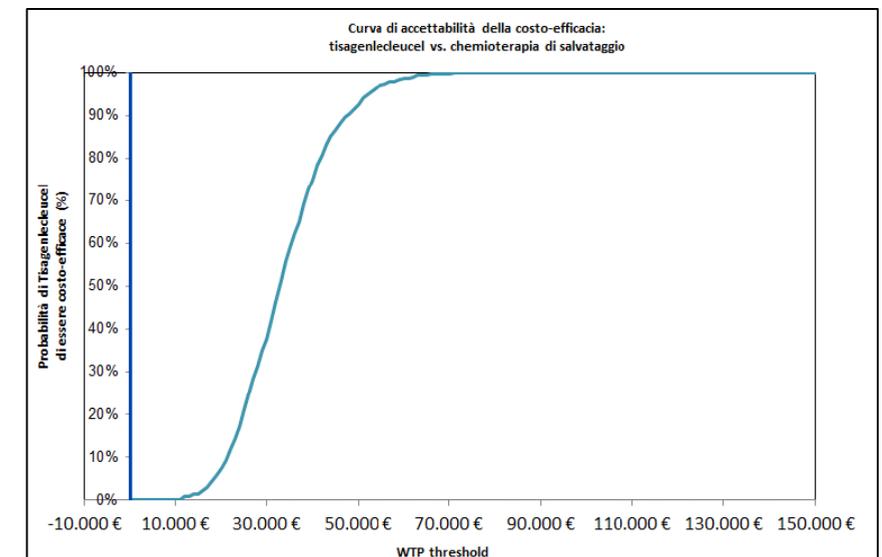
Kymriah (DLBCL)

Valori attesi scontati	Chemioterapia di salvataggio [A]	Tisagenlecleucel [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€127.399,95	-
Anni di vita	3,12	5,34	2,22	€57.491,65
QALYs	2,26	4,35	2,10	€60.680,63



Kymriah (LLA)

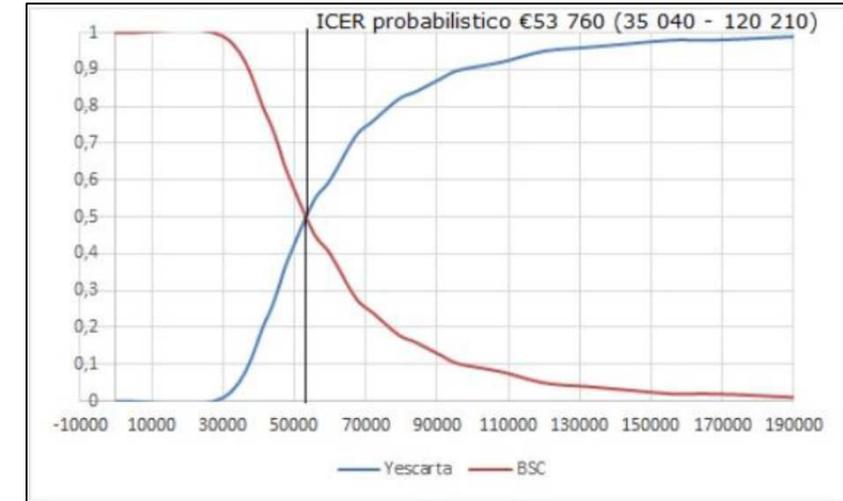
Valori attesi scontati	Chemioterapia di salvataggio [A]	Tisagenlecleucel [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€274.137,93	-
Anni di vita	0,84	10,43	9,59	€28.587,96
QALYs	0,44	8,86	8,42	€32.543,80



Evidenze su costo-efficacia CAR T in Italia (2)

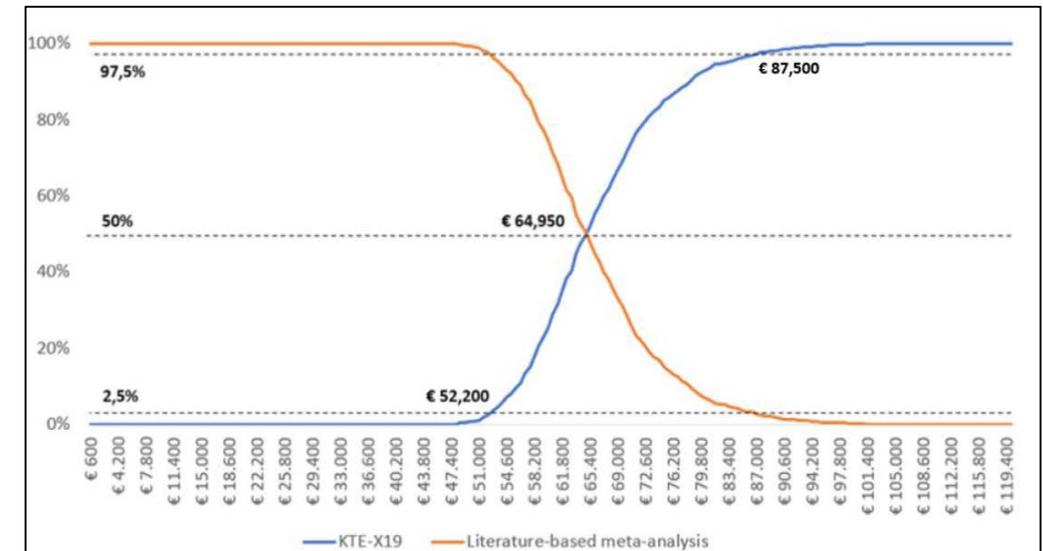
Yescarta (DLBCL)

Valori attesi scontati	BSC [A]	Axicabtagene ciloleucel [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€ 183.243	
Anni di vita	2,88	7,04	4,16	€ 44.049
QALYs	2,23	5,58	3,35	€ 54.699



Tecartus (MCL)

Valori attesi scontati	SoC [A]	Tecartus [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€ 313.054	
Anni di vita	1,52	7,93	6,42	€ 48.775
QALYs	1,14	5,89	4,75	€ 65.905



Analisi comparative di accesso



ATMP	Italy	UK	France	Germany	Spain
Holoclax	MEA (Payment by result)	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	ASMR IV	Procedura medica NUB 4	Non rimborsato
Imlygic	Richiesta di rimborso non sottomessa	MEA (PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valore aggiunto NUB 1	Non rimborsato
Strimvelis	Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment by result)	HST	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valutazione AMNOG (prezzo non definito)	Richiesta di rimborso non sottomessa
Spherox	Classe C	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	Procedura medica	Richiesta di rimborso non sottomessa
Alofisel	Classe C	Non raccomandato	ASMR IV	Beneficio non quantificabile NUB 1	Rimborsato (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)
Kymriah	Innovatività piena, confermata a rivalutazione a un anno. Sconto per DLBCL. MEA (Payment at result) per entrambe le indicazioni	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ASMR IV per DLBCL ASMR III per ALL	Beneficio non quantificabile. Outcome-based MEA con alcune assicurazioni. NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)
Yescarta	Innovatività piena, confermata a rivalutazione a un anno. Sconto e MEA (Payment at result) per entrambe le indicazioni	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ASMR III	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 3 anni). Outcome-based MEA con alcune assicurazioni. NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)
Luxturna	Innovatività piena. Sconto e MEA (tetto di prodotto)	HST CAA (sconto)	ASMR II	Valore aggiunto importante NUB 1	Tetto di spesa biennale

ATMP	Italy	UK	France	Germany	Spain
Zolgensma	Innovatività piena (a rivalutazione annuale). Rimborso su indicazione ristretta. Sconto e MEA (payment at result). Pagamenti annuali (prima tranche + 4 anni)	MAA	AAP post AMM ASMR I/IV	Valutazione del beneficio sospesa in attesa di nuovi dati NUB 1	Accordo di prezzo (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)
Tecartus	Innovatività piena. Sconto	Cancer Drugs Funds (MAA, sconto)	AAP ASMR III	In fase AMNOG	Non rimborsato
Libmeldy	Innovatività piena. Sconto	MEA (PAS e sconto)	ASMR III Prezzo in negoziazione	In fase AMNOG NUB 1	In valutazione AEMPS
Abecma	In valutazione (CPR)	In valutazione (NICE)	ATU ASMR V	Beneficio non quantificabile	In valutazione AEMPS
Breyanzi	Richiesta di valutazione sottomessa	Valutazione sospesa	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In fase AMNOG	In valutazione AEMPS
Carvykti	Richiesta di valutazione sottomessa	Valutazione sospesa	AAP Prezzo in negoziazione	Richiesta di avvio procedura AMNOG non ancora sottomessa	In valutazione AEMPS
Upstaza	Richiesta di valutazione sottomessa	In valutazione (HST)	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In fase AMNOG NUB 1	In valutazione AEMPS
Roctavian	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In valutazione (NICE)	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	Richiesta di avvio procedura AMNOG non ancora sottomessa	In valutazione AEMPS



AAP = Autorisation d'Accès Précoce; AEMPS = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Am-nog (Arzneimittelmarkt - Neuordnungsgesetz - Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico); AMM = Autorisation de mise sur le marché; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu; ALL = Leucemia Linfoblastica Acuta ; ATU = Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA = Commercial Access Agreement; Classe C = farmaco non rimborsato; Classe Cnn = farmaco autorizzato e in attesa di chiusura della procedura di P&R; CPR = Comitato Prezzi e Rimborso; CTS = Commissione Tecnico-Scientifica; DLBCL = Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST = Highly Specialized Technologies (tecnologie per le quali non viene applicata la procedura standard del NICE e che presentano valori soglia di costo-efficacia molto più elevati); MAA = Market Access Agreement; MEA = Managed Entry Agreement; N/D = Non disponibile; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NUB = Neue Untersuchungs und Behandlungsmethoden (Nuovo metodo diagnostico e terapeutico); PAS = Patient Access Scheme; P&R = Prezzo e Rimborso; RW = Real World.



Caratteristiche / Problemi	Possibili soluzioni ai problemi	Criticità / Ostacoli
Studi a braccio singolo	<ul style="list-style-type: none"> - Confronti indiretti - Analisi comparativa su controllo storico 	<ul style="list-style-type: none"> - Controllo bias - Controllo storico poco accettato da pagatori
Endpoint surrogati non validati	Uso di <i>endpoint</i> con valore prognostico per esiti rilevanti	Soluzione difficilmente accettata da pagatori, che richiedono criteri rigorosi di misurazione della <i>surrogacy</i>
Incertezza su dimensione e durabilità effetti	<ul style="list-style-type: none"> - Interazione precoce tra imprese e pagatori per valutare aree di maggiore incertezza - Modelli di estrapolazione degli effetti di lungo periodo specifici - Analisi di sensibilità probabilistica - Raccolta dati post-marketing ed eventuali MEA outcome-based 	<ul style="list-style-type: none"> - Burden amministrativo di iniziative di interazione precoce - Modelli complessi per pagatori - Riduzione 'popolarità' dei MEA <i>outcome-based</i>
Forte disallineamento temporale tra costi e benefici	Tasso di attualizzazione (sconto) minore per i benefici futuri	Soluzione non accettata ad oggi dai pagatori
Patologie target: gravi e con elevato unmet need	<ul style="list-style-type: none"> - Prospettiva sociale nella valutazione di impatto / Utilizzo di doppio reference case (prospettiva sociale e sistema sanitario) - Domini peculiari: benefici intangibili, valore etico ed equitativo della disponibilità delle terapie, valore assicurativo, <i>option value</i> - Correttivi alle valutazioni standard: maggiore peso al valore terapeutico aggiunto / valori soglia ICER più elevati 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferenza dei pagatori per prospettiva del sistema sanitario - Evidenze non sufficientemente robuste sul contributo dei domini sul valore effettivo delle ATMP - Valori-soglia ad ICER differenziati già presenti (esempio, su <i>end of life treatment</i>)
Costo elevato / Terapia one-shot	<ul style="list-style-type: none"> - Valore psicologico per il paziente (rispetto a terapia prolungata) - Budget Impact con prospettiva temporale più lunga (5 anni massimi previsti da Raccomandazioni Ispor) - Valore soglia ad impatto sul <i>budget</i> - Sconti / accordi finanziari - Pagamenti rateizzati 	<ul style="list-style-type: none"> - Valore psicologico difficile da misurare - Orizzonte temporale limitato dei pagatori - Rateizzazione complessa per rigidità dei sistemi contabili e di programmazione delle spesa
Impatto organizzativo e sui pazienti (mobilità)	<ul style="list-style-type: none"> - Finanziamenti dedicati per avvio e gestione ATMP - Definizione di meccanismi compensativi dei costi associati alla mobilità dei pazienti 	Valutazione / programmazione di risorse in anticipo



Tabella 2: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 1. La terapia avanzata presenta criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza, come ad esempio quella rispetto all'evidenza a lungo termine

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	35,7	50,0	14,3
Si gestisce il rischio chiedendo la predisposizione di un adeguato risk-management plan	0,0	23,1	76,9
Si integra nella valutazione della consapevolezza (adeguatamente informata) dei rischi da parte dei pazienti	28,6	35,7	35,7
Si richiede una generazione di evidenza nel setting real-world	7,7	30,8	61,5

Tabella 4: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 3. La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di costo-efficacia, ivi compresa quella rispetto alle evidenze di medio e lungo termine

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si ricorre a modelli di accesso basati sul risultato (payment-by-results, success-fee, risk-sharing, etc.)	0,0	15,4	84,6
Si incorpora nelle valutazioni anche il valore indotto della ricerca sottostante lo sviluppo della TA	50,0	35,7	14,3
Si incorporano nella valutazione anche i costi indiretti e diretti non sanitari	14,3	50,0	35,7
Si incorpora nelle valutazioni la gravità della patologia come driver di giustificazione del prezzo	14,3	28,6	57,1
Si confronta il prezzo della TA con quello delle altre terapie avanzate	14,3	57,1	28,6

Tabella 5: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 4. Nel caso di una TA con un profilo costo-efficacia che supera i livelli di accettabilità usualmente adottati dalle agenzie regolatorie

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si accetta una soglia di accettabilità <i>ad hoc</i> , in funzione della gravità della patologia	14,3	35,7	50,0
Si richiede una riduzione di prezzo che la renda costo-efficace	0,0	28,6	71,4
Non si rimborsa	85,7	14,3	0,0
Si rimborsa solo se il prezzo è giustificato da ragioni di sostenibilità commerciale (possibilità del produttore di rimanere sul mercato)	50,0	35,7	14,3
Si incorpora nelle valutazioni il valore di opzione, ovvero il beneficio legato alla possibilità che generi in futuro nuove opportunità per i pazienti	35,7	42,9	21,4

Tabella 3: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 2. La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari, come ad esempio quella rispetto alle evidenze di medio e lungo termine

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	42,9	28,6	28,6
Si limita l'accesso ai sottogruppi di pazienti per i quali esiste evidenza di un maggior beneficio terapeutico	0,0	50,0	50,0
Si integra nella valutazione l'evidenza disponibile in termini di patient reported outcome (PRO- benefici percepiti dai pazienti) ivi compresi QOL	50,0	28,6	21,4
Si integrano nella valutazione i benefici in termini di qualità della vita	57,1	14,3	28,6
Si richiede evidenza dell'efficacia effettiva nella pratica clinica reale (sui pazienti eleggibili al rimborso)	7,1	28,6	64,3

Tabella 6: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 5. Misure a fronte di un impatto finanziario rilevante della TA

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
L'impatto generato non entra nella valutazione di rimborsabilità	76,9	23,1	0,0
Si richiede una analisi completa degli impatti finanziari di breve e lungo termine	14,3	14,3	71,4
Si valuta la congruità del prezzo proposto con i costi di produzione	14,3	42,9	42,9
Si valuta la congruità del prezzo con quello di terapie avanzate sviluppate con la medesima tecnica di produzione	7,1	71,4	21,4
Si richiede un pagamento diluito nel tempo	14,3	21,4	64,3
Si declina la valutazione dell'impatto di spesa in funzione del risultato costo-efficacia	7,7	30,8	61,5
Si rimborsa se l'impatto è giustificato dalla possibilità del produttore di tenere in commercio il farmaco	57,1	21,4	21,4

CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions

Claudio Jommi^{1†}, Stefania Bramanti^{2†}, Marcello Pani^{3†}, Alessandro Ghirardini^{4†} and Armando Santoro^{5†}

¹SPESMA, Center for Research on Health and Social Care Management, SDA Bocconi School of Management, Bocconi University, Milan, Italy; ²FOCUS Humanitas Research Hospital, Humanitas Queen Center, Rozzano, Italy; ³Agostino Gemelli University Polyclinic, Rome, Italy; ⁴Istituto Nazionale di Studi, Roma, Italy; ⁵National Center for Pharmacokinetics and New Assisted Technologies, National Institute of Health, Rome, Italy; ⁶Università degli Studi G. Galilei, Florence, Italy

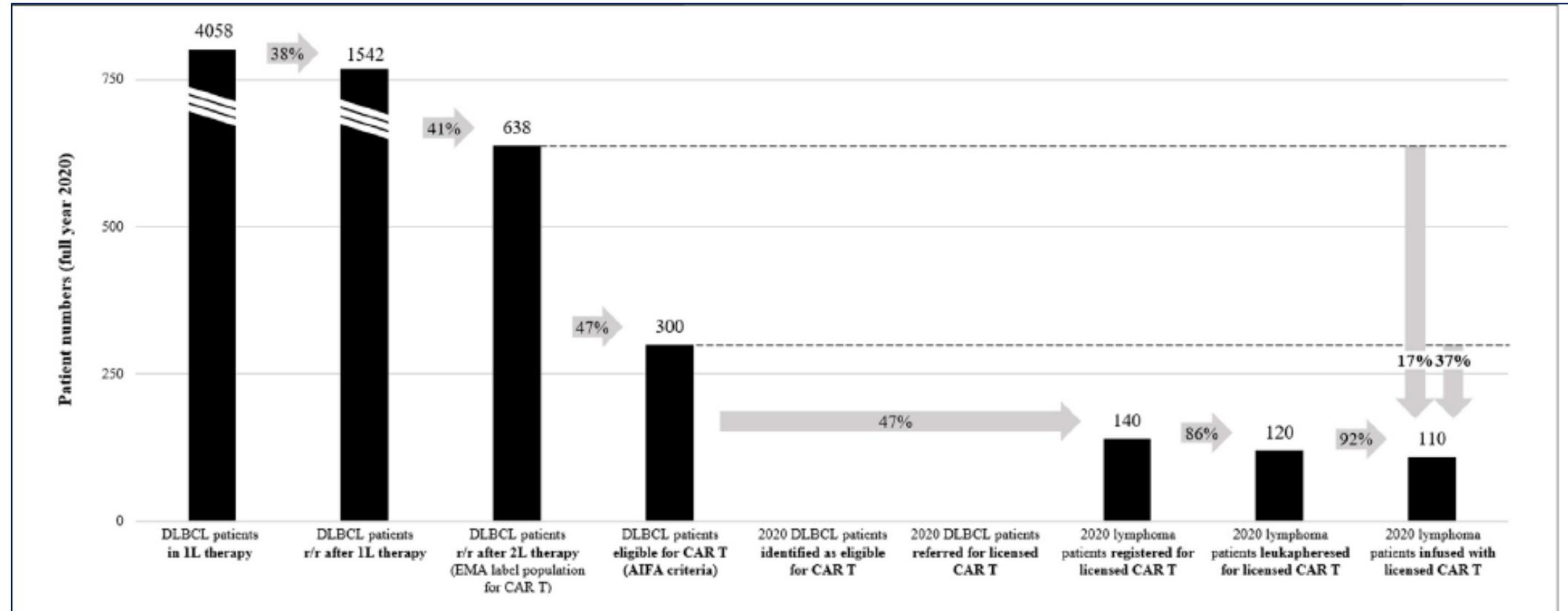
CAR T-cell therapy has emerged as a potentially transformative immunotherapy for certain B-cell malignancies including relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Unfettered and appropriate access for eligible patients is essential to enable optimal outcomes and depends on effective interplay of stakeholders and processes along the patient's therapeutic journey. In Italy, CAR T-cell therapies have been awarded innovation status by the Italian Medicines Agency (AIFA) and were integrated into routine patient care under specific criteria. However, our analysis indicates that fewer than one in five DLBCL patients eligible under the EMA authorization, or around one in three DLBCL patients eligible under the AIFA criteria, received treatment with a licensed CAR T-cell therapy product in 2020. This publication describes key patient access barriers to CAR T-cell therapies in Italy and provides recommendations on potential solutions at the health system level.

Keywords: CAR T-cell therapy, DLBCL, patient access, health system governance, health policy, Italy

INTRODUCTION

CAR T-Cell Technology in Cancer Therapy

In recent years, there has been a paradigm shift in cancer treatment with the advent of effective immunotherapies that engage the patient's immune system in the fight against the malignancy (Waldman et al., 2020). CAR T-cell therapies have generated excitement due to observed response rates in certain hematological malignancies, where they constitute a first-in-class cancer immunotherapy option with potential for long-term patient survival (Abramson et al., 2012; Adams and Maher, 2012; Jacobson et al., 2012; Schuster et al., 2012). CAR T-cells are genetically engineered *ex vivo* from the patient's immune T-cells to express chimeric antigen receptors (CARs) that are designed to bind to selected tumor antigens. When infused back into the patient, these CAR T-cells will target tumor cells carrying the right antigen for T-cell mediated killing (Waldman et al., 2020). The first CAR T-cell therapy targeting the B-lymphocyte antigen CD19 (tisagenlecleumab) and axicabtagene ciloleumab were approved in 2017 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and in 2018 by the European Medicines Agency (EMA) (EMA, 2018; 2019; FDA, 2019; EMA, 2020). In Europe, the following three initial indications received marketing authorization for CAR T-cell therapy in 2018: for relapsed/refractory DLBCL after two lines of systemic therapy (tisagenlecleumab) and axicabtagene ciloleumab for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) after two



Principali aree di criticità

- Patient Identification Outside of a CAR T Center
- Patient Referral to a CAR T Center
- Pre-treatment Approval of CAR T-Cell Therapy Funding
- CAR T-Cell Therapy Delivery in Qualified Treatment Centers

Impatto organizzativo e di costo della gestione del Paziente CAR T?

- Background: perché una ricerca su impatto organizzativo e di costo di gestione del Paziente CAR T?
- **Metodo**
- Risultati
- Discussione

Elementi-chiave

- Modello organizzativo effettivamente adottato per l'attivazione della CAR T Unit e per la gestione del percorso dei pazienti che vi afferiscono (dalla selezione attraverso le liste di attesa sino alla fase di follow-up)
- Rilevazione di tutte le risorse effettivamente investite per l'avvio della CAR T Unit e per l'erogazione delle complesse attività necessarie a garantire il percorso dei pazienti afferenti
- Valorizzazione economica di tutte le risorse necessarie a garantire l'erogazione di tali attività, tariffate e non tariffate
- Stima del costo pieno effettivo sostenuto per la gestione del singolo paziente trattato con CAR T nelle diverse fasi del percorso di cura, dato il volume di pazienti trattati per le patologie target

- Survey preliminare su status Centri CAR T
- Identificazione di Centri dove effettuare l'analisi
- Stima impatto organizzativo e di costo

Survey su status Centri CAR T (status a giugno 2022)

Centri

Regione	Centri Prescrittori Accreditati	Responder	Tasso di risposta	Centro attivo		Qualificazione dei centri attivi	
				Sì	No	Sì	No
Abruzzo	1	-	0%	-	-	-	-
Calabria	1	1	100%	1	0	1	0
Campania	6	1	17%	0	1*	-	-
Emilia R	1	1	100%	1	0	1	0
Friuli VG	2	2	100%	2	0	1	1°
Lazio	3	3	100%	3	0	3	0
Liguria	2	2	100%	1	1	1	0
Lombardia	12	9	75%	7	2	7	0
Marche	1	-	0%	-	-	-	-
Piemonte	3	3	100%	3	0	3	0
Puglia	1	-	0%	-	-	-	-
Sardegna	1	-	0%	-	-	-	-
Sicilia	3	3	100%	2	1*	2	0
Toscana	4	2	50%	1	1	1	0
Umbria	2	1	50%	1	0	1	0
Veneto	1	1	100%	1	0	1	0
Italia	44	29	66%	23	6	22	1

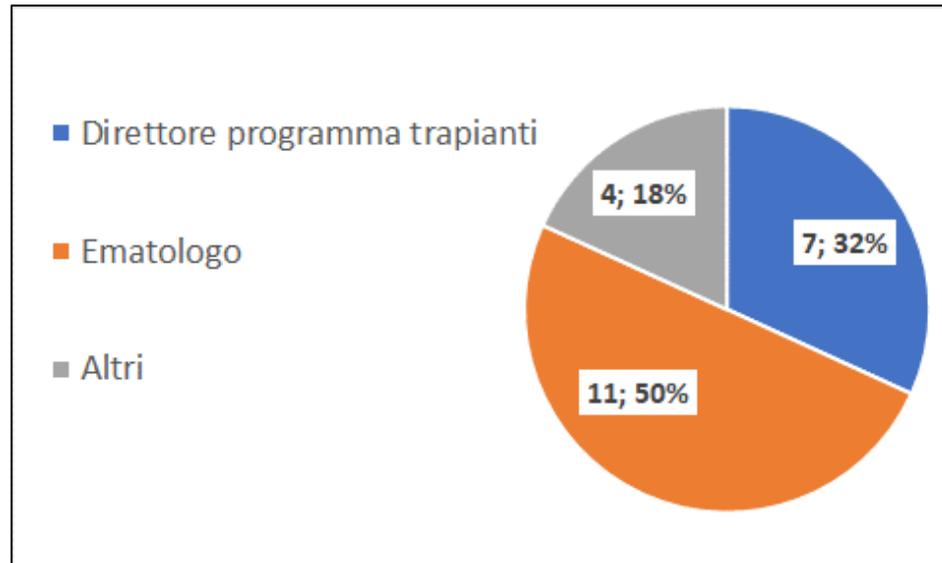
Survey su status Centri CAR T (status a giugno 2022)

Pazienti

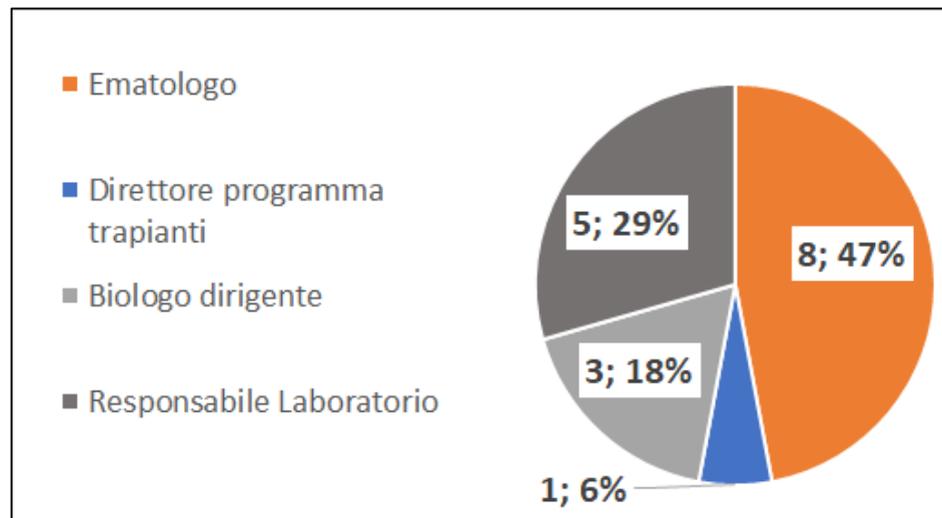
Regione	n° centri	Infusi (a)			Follow-up (b)			Lista di attesa (c)			Trial (d)	
		n°	% su Tot	Media per Centro	n°	Media	b/a	n°	Media per Centro	(c) / (a) + (c)	n°	% su Tot
Calabria	1	8	2%	8	7	7	88%	3	3	27%	0	0%
Emilia R	1	28	6%	28	21	21	75%	30	30	52%	23	11%
Friuli VG	1	5	1%	5	4	4	80%	1	1	17%	0	0%
Lazio	3	53	11%	18	30	10	57%	8	3	13%	89	43%
Liguria	1	19	4%	19	13	13	68%	7	7	27%	0	0%
Lombardia	7	283	60%	40	156	22	55%	22	3	7%	92	44%
Piemonte	3	17	4%	6	13	4	76%	4	1	19%	3	1%
Sicilia	2	17	4%	9	17	9	100%	5	3	23%	0	0%
Toscana	1	12	3%	12	11	11	92%	nd	nd	nd	nd	nd
Umbria	1	18	4%	18	13	13	72%	3	3	14%	0	0%
Veneto	1	12	3%	12	8	8	67%	2	2	14%	0	0%
Totale	22	472	100%	21	293	13	62%	85	4	15%	207	100%

Survey su status Centri CAR T (status a giugno 2022) Responsabile e Personale

Responsabile Unità CAR T



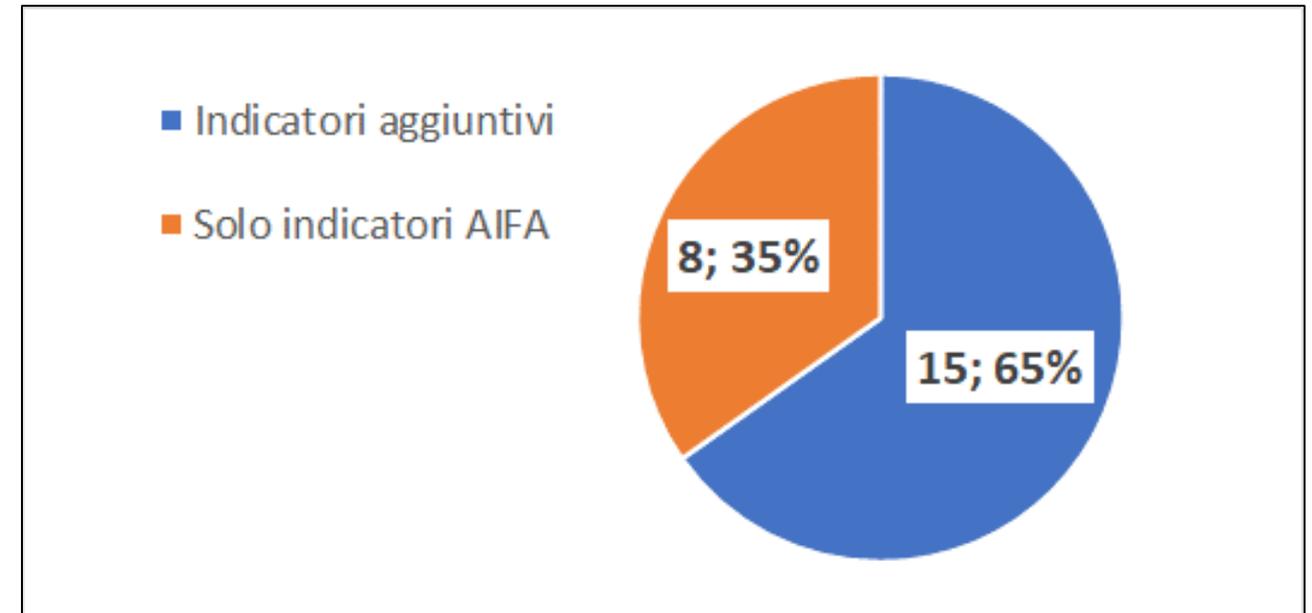
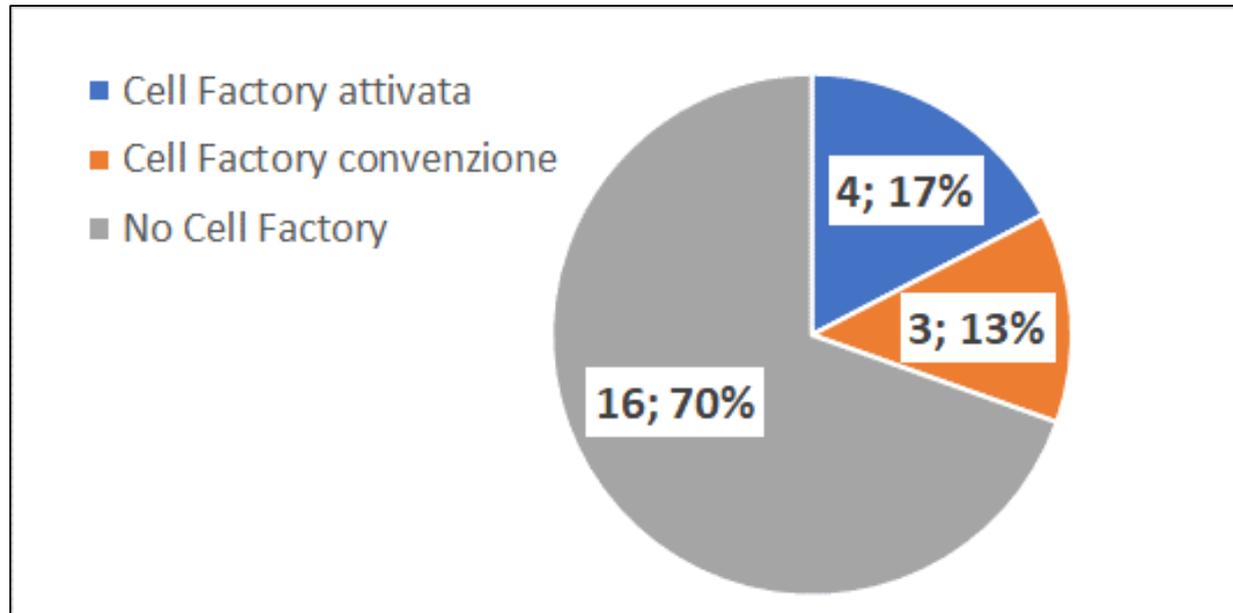
Responsabile Chain of Costudy



Personale CAR T

Figura professionale presente (FTE)	N° medio	Min	Max	% Centri
Ematologo	5,4	1	10	100%
Medico Terapia Intensiva	2,5	0,5	5	100%
Medico Trasmfusionista	2,0	1	5	100%
Neurologo	1,7	0	3	95%
Radiologo	1,2	0	6	70%
Cardiologo	1,1	0	3	75%
Medico responsabile Crio conservazione	1,3	0	3	90%
Medico internista	0,2	0	2	5%
Medico chirurgia generale	0,2	0	2	5%
Oncologo	0,2	0	1	10%
Team chirurgia pediatrica	0,1	0	1	5%
Personale infermieristico	6,6	1	20	100%
Farmacista	2,0	1	5	100%
Altro	4,0	0	14	45%
Totale	26,1	9	51	-

Survey su status Centri CAR T (status a giugno 2022) *Cell Factory e Indicatori di Monitoraggio*



- Esito/progressione, ad esempio: sopravvivenza libera da malattia; valutazione PET - tomografia a emissione di positroni;
- Processo, ad esempio: pazienti infusi / pazienti eleggibili; tempo tra indicazione alla leucoferesi e ricevimento della CAR T; tempo tra ricevimento delle CAR T ed infusione delle CART.

- Modelli di riferimento regionale per la gestione della rete: «Hub and Spoke» / «Modello a rete» (più Centri nella medesima Regione)
- Tipologia di aziende sanitarie in cui i Centri erogano la propria attività: IRCCS Pubblico, IRCCS Privato*, Azienda Ospedaliera Universitaria
- Esperienza maturata in base all'attività svolta con terapie CAR T sia nella conduzione di trial clinici per sperimentazione, sia nella somministrazione delle CAR T disponibili (Yescarta e Kymriah)

Centri di rilevazione dati*

Nome del Centro	Città	SSR di riferimento	Elemento caratterizzante	Personalità giuridica	Tipologia di struttura ospedaliera	UO di riferimento	Direttore UO di riferimento / Referente	Primo paziente arruolato	Periodo di riferimento dati percorso	Periodo di raccolta dati effettiva	UUOO coinvolte nella rilevazione dati
Policlinico S.Orsola	Bologna	Emilia-Romagna	Modello Hub&Spoke	Diritto pubblico	IRCCS e AOU Convenzione tra SSR RER e Università degli Studi di Bologna, Ferrara, Modena e Parma	Programma terapie cellulari avanzate e Programma diagnosi e terapia dei linfomi del Dipartimento malattie oncologiche ed ematologiche	D.ssa F. Bonifazi per il programma terapie cellulari avanzate Prof. P. Zinzani per il programma linfomi	Set-20	Set 2020 - Set 2021	Mar - Ago 2022	Ematologia, Controllo di Gestione, Sistemi informativi, Governo clinico e qualità
AOU Careggi	Firenze	Toscana	Modello a rete (ma di fatto 2 Centri attivi)	Diritto pubblico	AOU Convenzione tra SSR Toscana e Università degli Studi di Firenze	Terapie cellulari e medicina trasfusionale	Dr. R. Saccardi D.ssa I. Cutini	Mar-20	Mar 2020 - Sett 2021	Lug - Set 2022	Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, Controllo Direzionale, Direzione Aziendale

* Inizialmente è stato incluso nel panel l'IRCCS Ospedale San Raffaele, che però, nonostante l'interesse dimostrato per l'iniziativa, ha rinunciato a partecipare per problemi di natura organizzativa e risorse insufficienti per la raccolta dati

- Approccio: Activity-Based Costing
 - ✓ Identificazione delle attività che consentono la produzione di un output
 - ✓ Definizione delle relazioni tra attività e output finale
 - ✓ Stima del costo pieno delle attività: risorse utilizzate e costo unitario
- Strumenti di rilevazione (*segue*)
 - ✓ Intervista aperta somministrata ai referenti aziendali per:
 - ricostruire il contesto istituzionale regionale
 - il modello organizzativo in essere
 - l'evoluzione da questo subita nel tempo, a partire dallo start-up iniziale dell'attività con CAR T (separazione tra fase di avvio e di gestione ordinaria del paziente)
 - le attività in cui si sostanzia il percorso del paziente
 - ✓ Rappresentazione, attraverso flow-chart, e validazione aziendale delle fasi del percorso di gestione del paziente trattato con CAR T effettivamente realizzato

Stima impatto organizzativo e di costo (2)

- (segue) Strumenti di rilevazione

- ✓ Costruzione di un data base "ad hoc" con volumi medi e relativi valori (costi) unitari delle risorse necessarie per svolgere le attività individuate per il trattamento dei pazienti CAR T nelle diverse fasi del percorso e per la gestione del CAR T Team nello stesso arco di tempo. Distinzione tra:

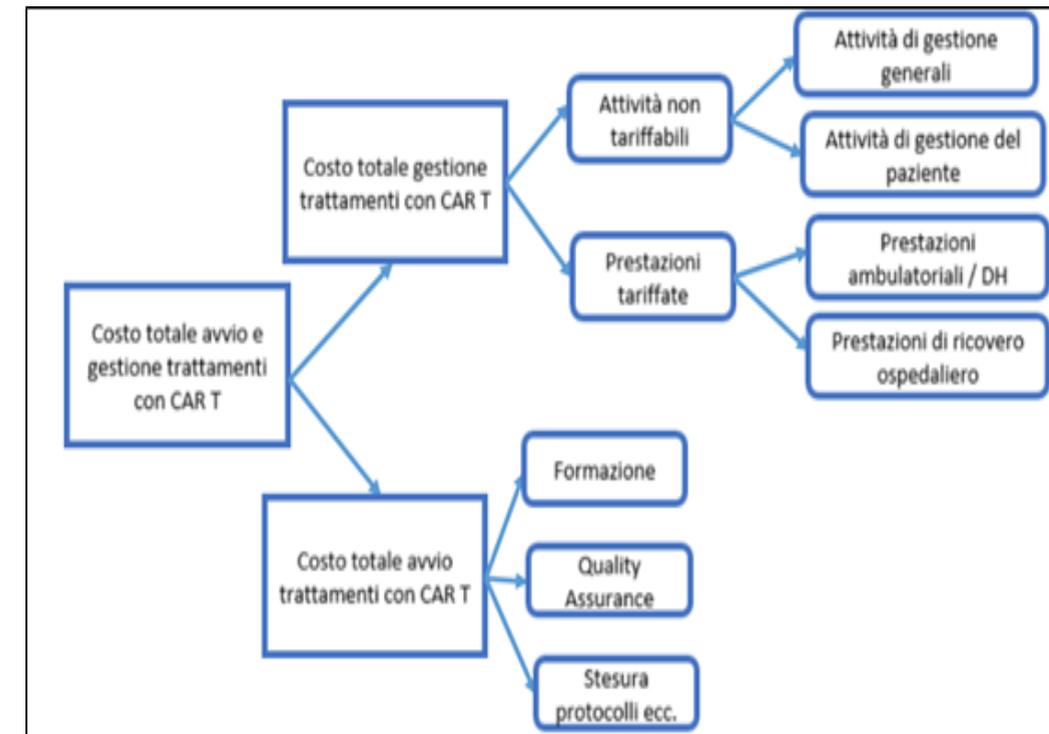
- Attività non tariffate

- Mansioni generali di gestione del percorso e degli strumenti messi in campo (ad esempio, Coordinamento del CAR T Team o aggiornamento dei protocolli)
- Attività riconducibili al trattamento del singolo paziente (ad esempio, coordinamento con il centro di provenienza del paziente)

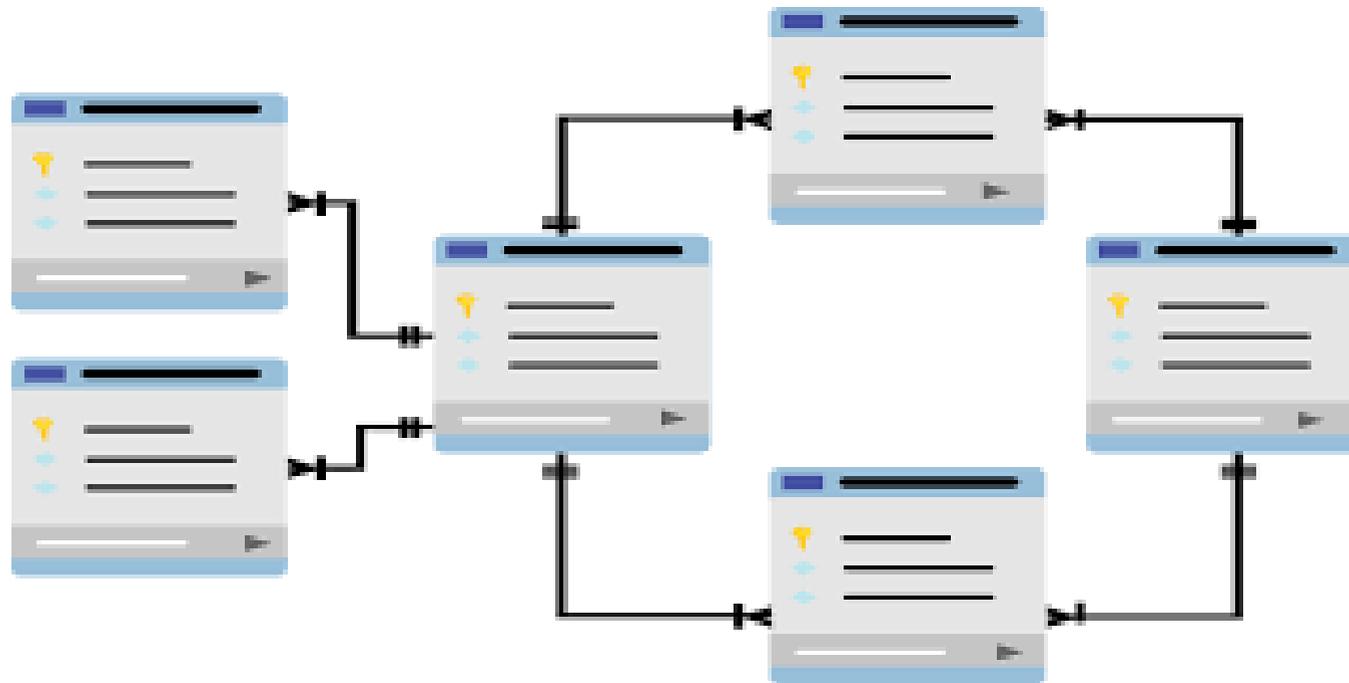
- Attività tariffate (prestazioni ambulatoriali e di ricovero)

- ✓ Acquisizione di dati primari (es. tempo dedicato ad attività non tariffate) tramite interviste strutturate

- ✓ Acquisizione di dati secondari (es. tariffe per le prestazioni, costo aziendale per profilo professionale, quota dei costi generali ribaltati sui costi direttamente attribuiti ad attività) tramite interrogazioni alle UO di riferimento



- Strutturazione del Database, in modo da:
 - ✓ Poter verificare sistematicamente la coerenza interna
 - ✓ Popolare il database con nuovi dati riferiti a pazienti in trattamento (prosecuzione follow-up) e nuovi pazienti arruolati, rendendolo uno strumento di gestione prospettica e non solo di rilevazione retrospettiva



- Background: perché una ricerca su impatto organizzativo e di costo di gestione del Paziente CAR T?
- Metodo
- **Risultati**
- Discussione

FASE I: ELEGGIBILITA' PAZIENTE

Lista d'attesa
Valutazione eleggibilità del paziente e comunicazione centro referral
Protocolli valutazione

FASE II/III: ACQUISIZIONE CONSENSO + SCELTA FARMACO E ATTIVAZIONE AZIENDA TITOLARE (presa in carico del paziente eleggibile)

Firma consenso
Scelta farmaco
Indicazione al laboratorio del farmaco scelto per ciascun paziente
Contatto Servizio trasfusionale per aferesi
Primo contatto con la terapia intensiva

FASE IV: PROGRAMMAZIONE AFERESI + PRENOTAZIONE FARMACO

Programmazione aferesi
Inserimento richiesta farmaco nella piattaforma dell'impresa
Protocollo aferesi

FASE V: AFERESI

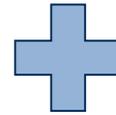
Verifica idoneità

FASE VI: INVIO SACCA + PROCEDURA INGEGNERIZZAZIONE LINFOCITI + PREPARAZIONE RICEZIONE SACCA

Spedizione per invio sacca
Contatti con impresa per monitoraggio progresso di ingegnerizzazione
Programmazione preparazione ricezione sacca
Check list per programma trapianti
Check list farmacia, ambulatorio e crioconservazione

FASE VII: PROGRAMMAZIONE RICOVERO

Valutazione paziente prericovero
Check list prericovero
Attività "amministrative" di preparazione all'infusione



FASE VIII: RICOVERO / RICEZIONE SACCA

Primo contatto con la terapia intensiva
Verifica clearance chemioterapia linfo-depletiva
Ritorno dei leucociti modificati

FASE IX: RICOVERO / INFUSIONE + MONITORAGGIO

Protocolli / SOP

FASE X: RICOVERO / GESTIONE TOSSICITA'

Protocolli gestione tossicità
Attivazione posti letto in altre UO

FASE XI: DIMISSIONE

Preparazione documentazione per dimissione + SDO

FASE XII: FOLLOW UP

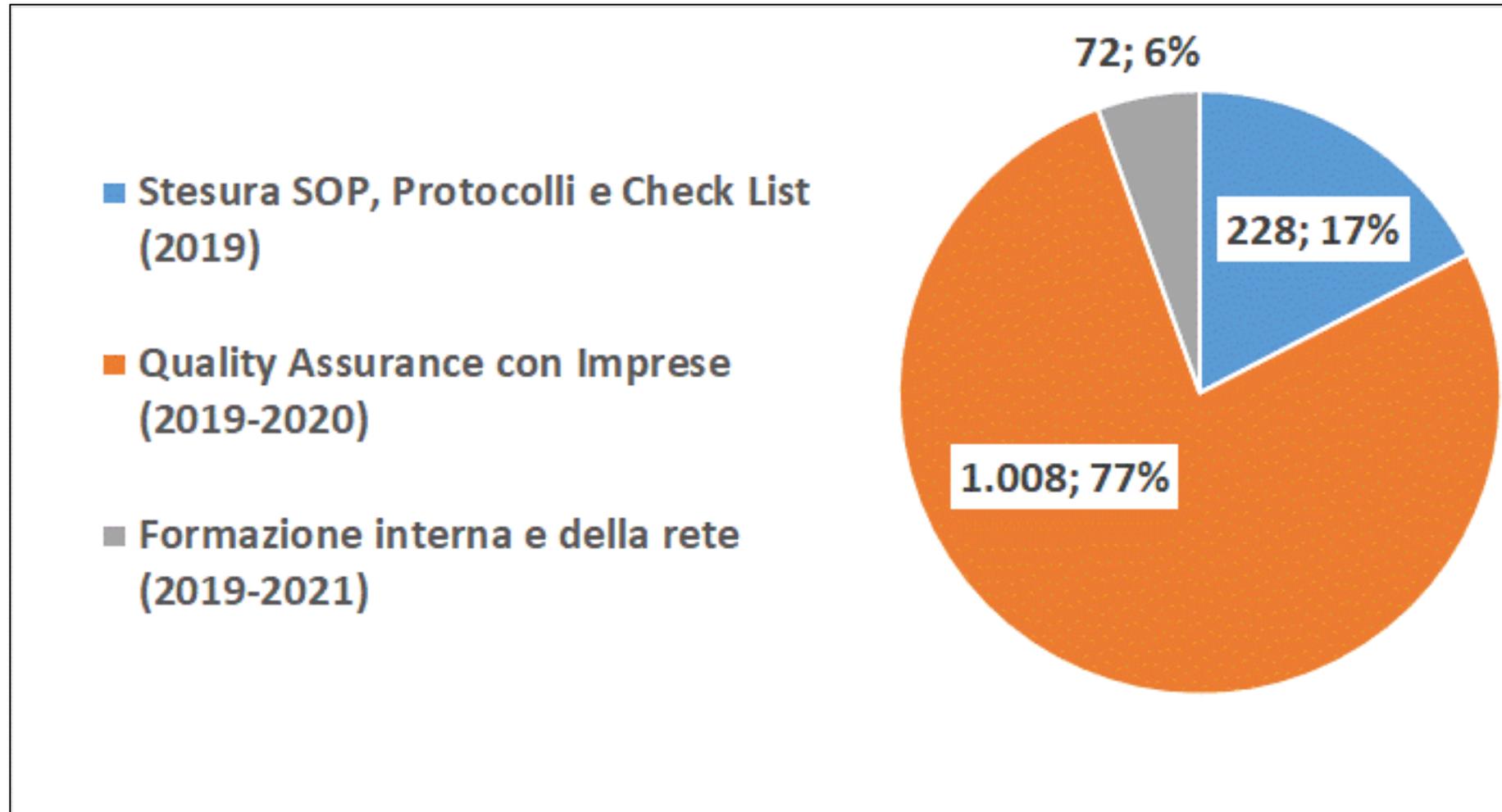
Primo mese in prossimità del Centro
Protocolli per la gestione delle tossicità

UO / Servizio	Numero	Profilo professionale	Inquadramento aziendale
Istituto di Ematologia e Oncologia medica L. e A. Seràgnoli	6	Ematologo	Dirigente medico
	2	Ematologo	Specializzando
	1	Amministrativo	Amministrativo Comparto SSN
	4	Infermieri	Infermiere professionale
	1	Caposala	Coordinatore infermieristico
	1	Biologo	Dirigente sanitario
	1	Biologo	Tecnico sanitario
	2	Biologi	Assegno di ricerca
SIMT	2	Trasfusionisti	Dirigente medico
Farmacia clinica: area oncologica	3	Farmacisti	Dirigente sanitario
Anestiosologia e terapia intensiva polivalente	2	Anestesisti	Dirigente medico
Gestione e coordinamento dell'attività neurologica in urgenza-emergenza e programmata in AOU	2	Neurologo	Dirigente medico
Totale	27		
UO / Servizio che si prevedeva di coinvolgere al momento dell'osservazione			
Malattie infettive	2	Infettivologi	Dirigente medico
Medicina Nucleare e Centro PET	3	medici nucleari	Dirigente medico
Neuroradiologia diagnostica e interventistica	2	Neuroradiologi	Dirigente medico
Emolinfopatia	1	Anatomopatologo	Dirigente medico
Fondazione ANT	1	Psicologo	Esterno
Totale	9		

CAR T Team (Careggi)

UO / Servizio	Numero	Profilo professionale	Inquadramento aziendale
SOD Terapie cellulari / Med Trasfusionale	1	Ematologo/Trapiantologo	Dirigente medico
	1	Ematologo/Trapiantologo	Dirigente medico
	3	Ematologo/Trapiantologo	Dirigente medico
	1	Trasfusionista	Dirigente medico
	1	Trasfusionista	Dirigente medico
	1	Infermiere	Infermiere professionale
Laboratorio TMO	1	Biologo	Dirigente sanitario
	1	Biologo	Dirigente sanitario
	5	Biologo	Tecnico di laboratorio
Stroke Unit	1	Neurologo	Dirigente medico
SOD Anestesia oncologica e Terapia intensiva	1	Intensivista	Dirigente medico
	1	Intensivista	Dirigente medico
SOD Cardiologia	2	Cardiologo	Dirigente medico
SOD Malattie infettive e tropicali	2	Infettivologo	Dirigente medico
SOD Medicina Nucleare	1	Medico nucleare	Dirigente medico
SOD Radiodiagnostica	2	Medico radiologo	Dirigente medico
SOD Radioterapia	1	Medico radioterapista	Dirigente medico
SOD Farmacia	1	Farmacista	Dirigente sanitario
Totale	27		

Costo di avvio (es. Careggi) (m.ia €) (Totale: 1,3 m.ni €)



NB: Lo start-up presso S. Orsola ha implicato un investimento decisamente meno rilevante e focalizzato principalmente su: (i) processo di quality assurance con le imprese farmaceutiche che poteva già contare sulla presenza di un accreditamento JACIE; (ii) formazione degli operatori inizialmente coinvolti nella CAR T Unit; (iii) stesura dei protocolli e delle check list

Costo medio di gestione del paziente CAR T (S. Orsola)

Costo medio di gestione del percorso del paziente CAR T	Attività non tariffabili		Attività tariffate	Costo totale per paziente nel periodo osservato
	Attività CAR T Team (Coordinamento / Aggiornamento SOP e check list / Audit quality assurance)	Costo attività non tariffabili per paziente nel periodo osservato	Costo per prestazioni tariffabili (al netto del farmaco) per paziente nel periodo osservato	
Costo medio per paziente sopravvive a sei mesi follow-up	1.334 €	1.884 €	92.815 €	96.033 €
	1,4%	2,0%	96,6%	100,0%
Costo medio per paziente segnalato come eleggibile al trattamento	1.334 €	1.884 €	44.876 €	48.093 €
	2,8%	3,9%	93,3%	100,0%

NB: L'attività del CAR T Team è stata allocata su tutti i pazienti segnalati come eleggibili al trattamento, anche se tale attività insiste diversamente sui pazienti a seconda della durata differente del loro percorso

Costo medio e totale di gestione del paziente CAR T per fase, esclusa attività CAR T Team (S. Orsola)

Fase del trattamento	N. pazienti trattati per fase	Costo medio per paziente per fase	%	Costo totale pazienti per fase	%
Analisi dell'eleggibilità pazienti	59	54 €	9%	3.164 €	14%
Valutazione dell'eleggibilità pazienti	52	858 €		44.623 €	
Presenza in carico del paziente eleggibile (acquisizione consenso / scelta farmaco / attivazione azienda titolare del farmaco)	52	284 €		14.778 €	
Programmazione aferesi	52	2.499 €		129.972 €	
Aferesi / Procedura di richiesta del farmaco	44	650 €		28.621 €	
Prericovero / Processo di ingegnerizzazione dei linfociti	36	4.516 €		162.570 €	
Ricezione linfociti / Ricovero / bridge therapy / infusione / monitoraggio / gestione tossicità	29	67.033 €	71%	1.943.960 €	71%
Dimissione	27	226 €	20%	6.101 €	15%
Follow-up + 30 giorni*	24	11.623 €		278.952 €	
Follow-up + 120*	21	6.955 €		146.053 €	
Totale (pazienti sopravvissuti al follow-up + 120 gg)	21	94.699 €	100%	2.758.793 €	100%
Totale (pazienti segnalati come eleggibili)	59	46.759 €			

Costo medio di gestione del paziente CAR T (Careggi)

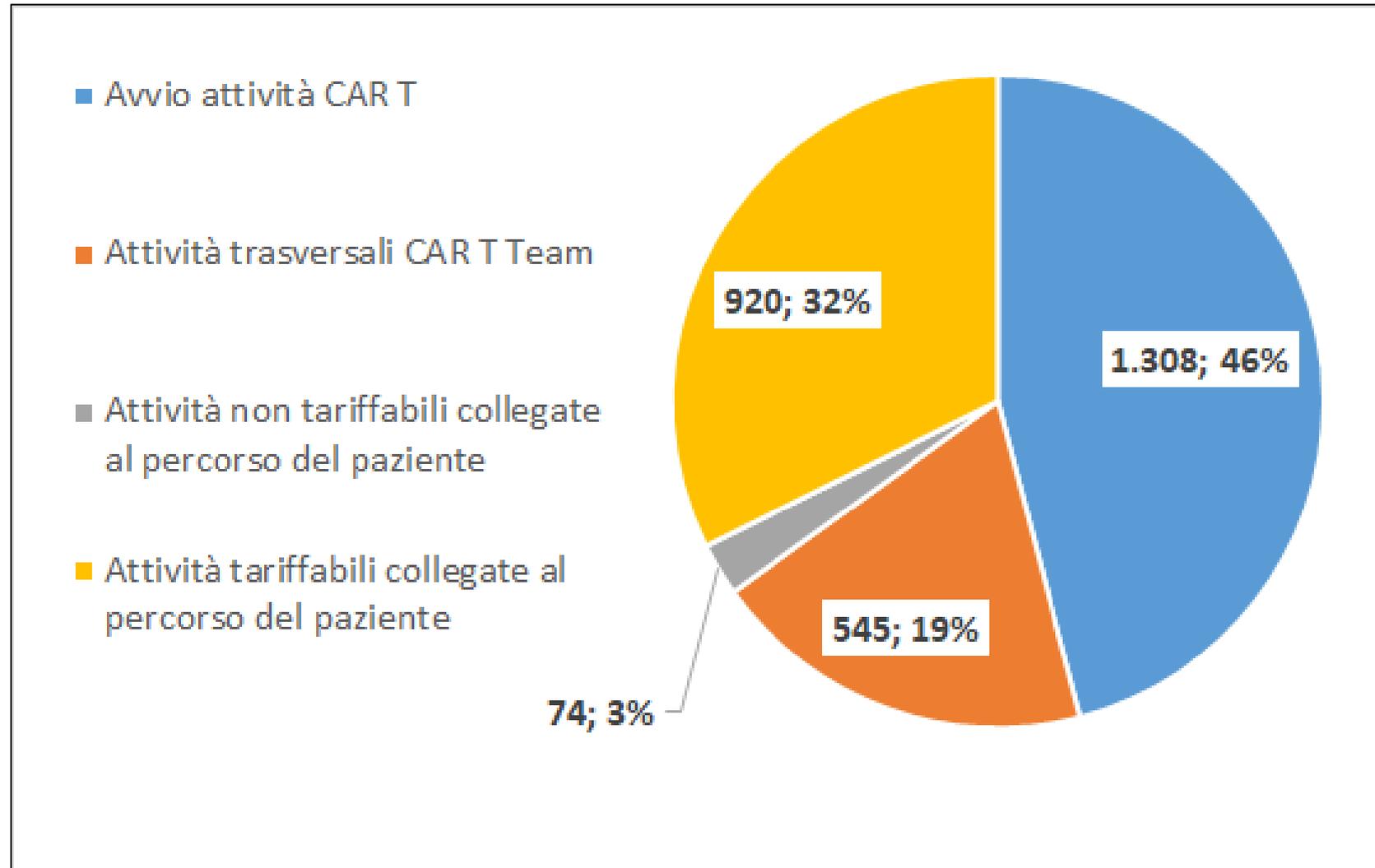
Costo medio di gestione del percorso del paziente CAR T	Attività non tariffabili		Attività tariffate	Costo totale per paziente nel periodo osservato
	Attività CAR T Team (Coordinamento / Aggiornamento SOP e check list / Audit Quality assurance)	Costo attività non tariffabili per paziente nel periodo osservato	Costo per prestazioni tariffabili (al netto del farmaco) per paziente nel periodo osservato	
Costo medio per paziente sopravvive ad un anno di follow-up	20.181 €	3.928 €	81.952 €	106.061 €
	19,0%	3,7%	77,3%	100,0%
Costo medio per paziente segnalato come eleggibile al trattamento	20.181 €	3.928 €	33.003 €	57.112 €
	35,3%	6,9%	57,8%	100,0%

NB: L'attività del CAR T Team è stata allocata su tutti i pazienti segnalati come eleggibili al trattamento, anche se tale attività insiste diversamente sui pazienti a seconda della durata differente del loro percorso

Costo medio e totale di gestione del paziente CAR T per fase, esclusa attività CAR T Team (Careggi)

Fase del trattamento	N. pz trattati per fase 2020 - 2021	Costo medio per paziente per fase	%	Costo totale pazienti per fase	%
Segnalazione dei pazienti eleggibili	27	1.429 €	9%	38.579 €	13%
Valutazione e conferma eleggibilità / accettazione pazienti eleggibili	17	2.771 €		47.099 €	
Programmazione e svolgimento linfocitoferesi / Procedura ingegnerizzazione linfociti e invio sacca	17	1.103 €		18.744 €	
Bridge therapy in ambulatorio: radioterapia (10) o chemioterapia (2) e ricezione sacca	12	1.701 €		20.417 €	
Preinfodeplezione e Linfodeplezione in regime ambulatoriale	2	423 €		5.078 €	
Dimissione di pazienti vivi (11) o deceduti (1) dopo linfodeplezione in regime di ricovero e infusione	12	61.812 €	74%	741.740 €	74%
Follow-up + 30 giorni	11	3.373 €	17%	37.103 €	13%
Follow-up + 60 giorni	11	1.132 €		12.449 €	
Follow-up + 90 giorni	11	2.388 €		26.265 €	
Follow-up + 120 giorni	9	547 €		4.921 €	
Follow-up + 180 giorni	9	2.678 €		24.100 €	
Follow-up + 365 giorni	5	4.129 €		20.644 €	
Totale (pazienti sopravvissuti al follow-up + 365 gg)	5	83.484 €	100%	997.138 €	100%
Totale (pazienti segnalati come eleggibili)	27	36.931 €			

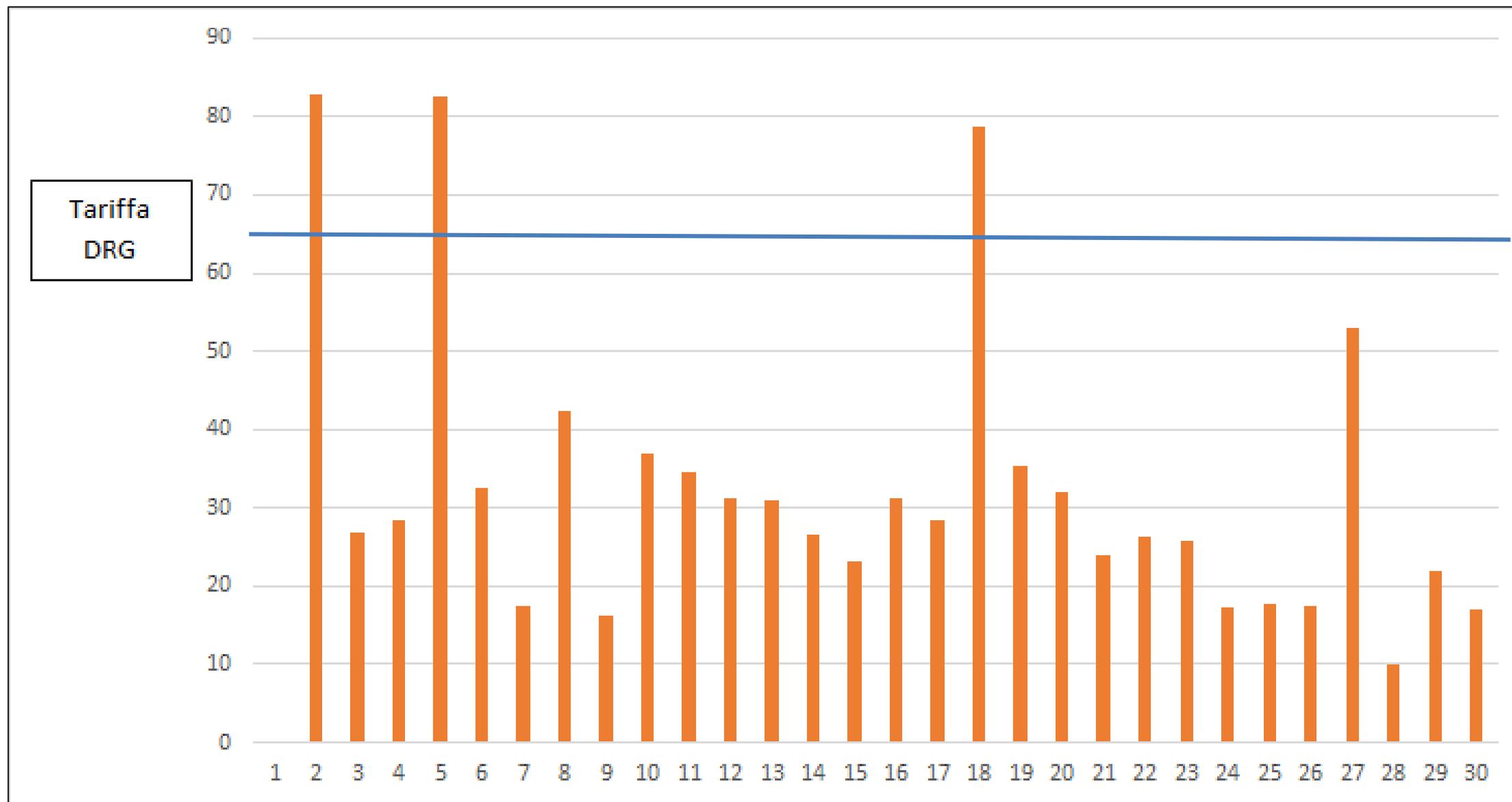
Costo totale CAR T Careggi (m.ia €) (Totale: 2,85 m.ni €)



NB: Non viene riportato il dato per il S. Orsola essendo il costo di start-up decisamente inferiore



Costo medio per ricovero vs tariffa CAR T S. Orsola (Tariffa RER DRG 481 – Trapianto di Midollo Osseo € 67.033)



- Background: perché una ricerca su impatto organizzativo e di costo di gestione del Paziente CAR T?
- Metodo
- Risultati
- **Discussione**

Principali risultati (1)

- Lo start-up dell'attività CAR T, laddove avvenuta in fase di preparazione all'uso di CAR T in pratica clinica (Careggi) ha comportato un impegno rilevante, pari a 1,3 milioni di €, di cui il 77% rappresentato da attività di Quality Assurance
- I pazienti per i quali sono state raccolte retrospettivamente tutte le informazioni specifiche sono 59 e 27, rispettivamente per S. Orsola e Careggi. Di questi l'88% / 63% sono stati presi in carico nelle due aziende sanitarie, il 41% sono entrati in follow-up, il 36% / 33% sono sopravvissuti al sesto mese di follow-up (19% sopravvissuti ad un anno al Careggi)
- Il costo medio per paziente segnalato come eleggibile al trattamento è pari a 48.093€ e 57.112€, rispettivamente per S. Orsola e Careggi, mentre il costo di gestione medio per un paziente sopravvissuto a sei mesi ed un anno di follow-up è rispettivamente pari 96.033€ e 106.061€
- Esiste una quota di costi associati ad attività per la quale non è riconosciuta una remunerazione a tariffa.

Principali risultati (2)

- La distribuzione dei costi associati in modo specifico ai singoli pazienti tra le diverse fasi è abbastanza simile nelle due aziende sanitarie. Se si guarda al percorso compiuto dai pazienti sopravvissuti al momento della rilevazione, il costo maggiore è generato dal ricovero (71% e 74% rispettivamente per S. Orsola e Careggi), seguito dalla fase di follow-up (17% e 20%) e dalla fase di valutazione dell'eleggibilità e preparazione al ricovero (9% in entrambe le aziende sanitarie)
- Il confronto, effettuato per il solo Policlinico S. Orsola, tra costi per episodio di ricovero e tariffa riconosciuta per la prestazione (DRG 481 – Trapianto di Midollo Osseo) mostra un costo generalmente inferiore alla tariffa, ma molto differente tra caso e caso per effetto dell'estrema variabilità della durata della degenza e delle prestazioni di laboratorio e diagnostica strumentale per singolo paziente, effettuate nell'ambito dell'episodio di ricovero (finanziamento a DRG è appropriato?)

- I dati emersi dall'analisi dei due casi non sono del tutto confrontabili, essendoci importanti differenze rispetto:
 - ✓ alle risorse stimate per lo start up dell'attività
 - ✓ al modello organizzativo adottato
 - ✓ alla gestione effettiva del percorso (ad esempio follow-up differentemente allocato tra centro di erogazione e centro di referral)
 - ✓ alle attività incluse nelle diverse fasi (a Careggi il ricovero comporta la sola infusione, monitoraggio e gestione delle tossicità immediate; al S. Orsola il ricovero include anche la somministrazione della bridge therapy)
 - ✓ al setting assistenziale in cui il percorso viene gestito, con riferimento in particolare alla fase di pre-ricovero e follow-up
 - ✓ alla composizione del mix dei profili professionali utilizzati e, conseguentemente, dei costi unitari del personale associato alle diverse attività implicate
 - ✓ ai sistemi di contabilità analitica rispetto all'entità dei costi generali che vengono ribaltati su base aspecifica (pro-quota)

Pregi e limiti

- Prima analisi pubblicata su impatto organizzativo e costo avvio e gestione paziente CAR T in Italia
- Approccio analitico alla ricostruzione del percorso e utilizzo di tutti i dati secondari disponibili
- Costruzione di uno strumento dinamico, in grado di essere alimentato da aggiornamenti successivi (strumento operativo e prospettico e non solo speculativo e retrospettivo)
- Uso di tariffe come proxy dei costi delle prestazioni ‘tariffabili’, ma approfondimento sui costi dei ricoveri presso il S. Orsola
- Uso di interviste per la rilevazione dei tempi dedicati alle attività non tariffabili (impossibile un time-motion)

- tutti coloro che hanno generosamente contribuito alla **Survey nazionale** sulle CAR T Unit e che sono citati nell'Allegato 2 del rapporto di ricerca
- per il **S. Orsola**, la dr.ssa Francesca Bonifazi, la dr.ssa Beatrice Casadei, la dr.ssa Serafina Guadagnuolo e il prof. Pier Luigi Zinzani dell'Istituto di Ematologia L. e A. Seràgnoli e del Dipartimento di Malattie oncologiche ed ematologiche; la dr.ssa Laura Vigne e il dr. Luca Petrucci del Controllo di Gestione e Sistema informativo in Staff alla Direzione generale e il dr. Sergio Cinocca della Direzione Sanitaria – Governo clinico e Qualità
- per **Careggi**, la dott.ssa Ilaria Cutini, Dirigente medico Struttura Operativa Dipartimentale complessa (SODc) Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale (CAR T Team Coordinator), il dott. Riccardo Saccardi, Direttore Struttura operativa Dipartimentale complessa (SODc) Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, la dr.ssa Barbara Tonietti, Direttore Staff Direzione Aziendale e Direttore Unità Operativa Complessa (UOC) Controllo Direzionale AOU Careggi
- **Gilead** per averci dato l'opportunità di svolgere questa interessante ricerca



GRAZIE!!!

