



PROGETTO DI RICERCA

**Valutazione di impatto organizzativo e di costo dei Centri CAR T
CERGAS SDA Bocconi School of Management – GILEAD Sciences**

Terzo report di ricerca

Report finale

(gennaio 2023)

**Il presente Report è stato redatto da Maria Caterina Cavallo, Marianna
Cavazza e Claudio Jommi**

Indice

Premessa	4
Ringraziamenti	5
Analisi di impatto organizzativo ed economico delle CAR T	7
Obiettivi	7
Metodi	8
Selezione dei Centri Prescrittori che aderiscono alla sperimentazione	11
Strumenti di rilevazione	13
Applicazione della metodologia ai centri oggetto di indagine	14
Risultati	16
Il contesto istituzionale nazionale e regionale	16
L'avvio dei trattamenti con CAR T in ambito clinico: la costituzione del CAR T Team	21
Le fasi del percorso del trattamento con CAR T	23
Il percorso presso l'AOU Careggi	24
Il percorso presso il Policlinico S. Orsola	27
Valorizzazione delle risorse assorbite per l'avvio e la gestione del trattamento con CAR T.....	28
Valorizzazione delle risorse e stime di costo: start-up dell'attività CAR T nell'AOU Careggi (2019-2020).....	29
Valorizzazione delle risorse e stime di costo: il percorso di gestione del paziente CAR T nell'AOU Careggi (marzo 2020-settembre 2021)	31
Valorizzazione delle risorse e stime di costo: Start up dell'attività CAR T nel Policlinico S. Orsola (2019 – 2020).....	35
Valorizzazione delle risorse e stime di costo: il percorso di gestione del paziente CAR T nel Policlinico S. Orsola (settembre 2020 – settembre 2021).....	36
Survey su CAR T Unit	39
Obiettivi	39
Metodo	39
Risultati	41
Le patologie target.....	41
Numerosità dei pazienti eleggibili e infusi con CAR T	42
Il modello di gestione della rete, la struttura organizzativa e l'assetto tecnico.....	43



Gli indicatori di monitoraggio.....	47
Sintesi e discussione delle evidenze emerse	48
La survey nazionale.....	48
Lo studio sperimentale	49
Acronimi	52
Allegato 1: Questionario per la Survey Nazionale	53
Allegato 2: Quadro dei centri coinvolti nella <i>survey</i>	58
Allegato 3: Tariffe prestazioni Policlinico S. Orsola	61
Allegato 4: Tariffe prestazioni AOU Careggi	65
Allegato 5: Flow Chart dei pazienti CAR T Policlinico S. Orsola.....	69
Allegato 6: Flow Chart dei pazienti CAR T AOU Careggi.....	71



Premessa

Il presente documento rappresenta il report finale del progetto “Valutazione di impatto organizzativo e di costo dei Centri CAR T”.

Si ricorda che il progetto prevedeva tre fasi.

La Fase I, conclusasi con la stesura del Primo report di ricerca (30.4.2021), è stata finalizzata alla raccolta e alla sistematizzazione, per tramite di ricerca on line, delle informazioni organizzative e di attività dei Centri Prescrittori (CP). Nello specifico sono state raccolte informazioni di natura:

- regolatoria: provvedimenti autorizzativi dei CP da parte delle Regioni e loro recepimento da parte delle aziende sanitarie selezionate;
- organizzativa: struttura organizzativa delle CAR T Unit istituite nei CP, personale dedicato, tecnologie acquisite e modelli di interazione di rete a livello regionale/interregionale;
- di offerta/attività: pazienti trattati con CAR T in commercio e pazienti reclutati in studi sperimentali in corso.

La Fase II aveva come obiettivo di ricostruire, attraverso un’analisi sperimentale condotta in due CP qualificati (IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Policlinico di Sant’Orsola; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze¹) quattro elementi-chiave che, ad oggi, continuano a rappresentare le criticità fondamentali da affrontare per garantire, nel tempo, l’equità nell’accesso alle CAR T al crescere del numero di pazienti ad esse candidati:

- il 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*);
- la 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;
- la valorizzazione economica di tutte le risorse necessarie a garantire l’erogazione di tali attività;
- la stima del costo pieno effettivo sostenuto per la gestione del singolo paziente trattato con CAR T nelle diverse fasi del percorso di cura e del costo pieno complessivo dato il volume di pazienti trattati per le patologie target.

Nel Secondo Report prodotto il 9/12/2021 si era illustrato il metodo utilizzato per la realizzazione dell’analisi e gli strumenti di raccolta dati. Nel presente report si richiama il metodo e si descrivono i risultati dell’analisi.

¹ 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.

Data la parzialità delle informazioni ottenute in Fase I attraverso la raccolta di dati secondari, a partire da maggio 2021 è stata avviata una *survey*, finalizzata a ricostruire un quadro complessivo a livello nazionale dello *status* regolatorio, organizzativo, di offerta ed attività delle CAR T Unit. Tale *survey* era prevista dal progetto di ricerca al termine della Fase II, per questo definita Fase III, ma è stata anticipata ed effettuata in parallelo allo studio sperimentale sui due CP. Nel Secondo Report del 9/12/2021 è stata inclusa un'analisi delle prime risposte fornite da alcuni CP. I risultati parziali sono stati integrati tramite successivi *recall* ed il presente report illustra i risultati finali di tale *survey*.

Il rapporto è diviso in tre parti.

Nella prima parte si illustrano i risultati dell'**Analisi di impatto organizzativo ed economico delle CAR T nell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Policlinico di Sant'Orsola (d'ora in poi Policlinico S. Orsola) e nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze (d'ora in poi AOU Careggi)**.

Nella seconda parte si presentano i risultati finali della **Survey nazionale sulle CAR T Unit**.

Nella terza parte si fornisce una **Sintesi e discussione dei risultati ottenuti**.

Ringraziamenti

I risultati ottenuti nel corso di questo progetto di ricerca non sarebbero stati possibili senza il generoso contributo di clinici e personale amministrativi che hanno messo a disposizione il loro tempo in mesi estremamente complessi dal punto di vista organizzativo e condiviso informazioni e riflessioni su questa esperienza.

Si ringraziano, in particolare:

- per il **Policlinico Sant'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 l'**AOU 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.

Si ringraziano poi **tutti coloro che hanno generosamente contribuito alla Survey nazionale sulle CAR T Unit** e che sono citati nell'Allegato 2 del presente rapporto.

Si ringrazia infine **Filippo Cassera** per il supporto fornito nel disegno delle flow-chart, di cui all'Allegato 1 del presente rapporto.



Analisi di impatto organizzativo ed economico delle CAR T

Obiettivi

La natura altamente innovativa del trattamento con CAR T, ha fatto sì che, dal momento della loro introduzione, grande attenzione sia stata riservata alle procedure di certificazione dei centri erogatori così come agli standard organizzativi

Risultano, invece, scarse o assenti evidenze circa l'impatto effettivo che tali interventi terapeutici rivestono sull'organizzazione e sui costi delle aziende sanitarie autorizzate a farne uso, al fine di garantirne una diffusione sostenibile ed equa.

La Fase II del progetto di ricerca si è proposta di contribuire a colmare questa lacuna informativa attraverso una analisi sperimentale ad hoc condotta in CP qualificati che, come ampiamente descritto del Secondo Report di ricerca, consentisse:

- la ricostruzione dei modelli organizzativi effettivamente adottati per l'attivazione della CAR T Unit e per la gestione del percorso dei pazienti che vi afferiscono (dalla identificazione dei pazienti eleggibili al trattamento sino al termine del primo anno di *follow up*) nelle strutture selezionate;
- la rilevazione di tutte le risorse (tecnologiche, umane, ecc..) effettivamente investite per l'avvio dell'attività con CAR T dal momento della sua introduzione nella pratica clinica dei singoli centri;
- la valorizzazione economica di tutte le risorse necessarie a garantire l'erogazione delle complesse attività multidisciplinari necessarie per la gestione del paziente trattato con CAR T;
- la stima del costo pieno effettivo sostenuto per la gestione del singolo paziente trattato con CAR T nelle diverse fasi del percorso di cura e del costo pieno complessivo derivato dalla sommatoria dei pazienti trattati per patologia nel periodo di riferimento dell'analisi.

L'analisi, in sintesi, è mirata a fornire dati empirici circa l'effettivo carico assistenziale tariffabile e non tariffabile associato alle prestazioni che il percorso del paziente trattato con le terapie CAR T effettivamente richiede. La prospettiva adottata è quella del singolo Centro Prescrittore (CP): si sono, pertanto, escluse attività/prestazioni erogate da altre aziende sanitarie (centri "Spoke") e relativi costi a carico di queste ultime.

Le neoplasie ematologiche trattate nelle CAR T Unit dei Centri cui l'analisi fa riferimento sono quelle disponibili nel periodo di riferimento per l'analisi, individuato come "Primo anno dall'avvio dell'attività CAR T in pratica clinica":

- Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (Yescarta/Kymriah);
- Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (Yescarta);

- Leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria/recidiva post trapianto (Kymriah).

Metodi

Dato l'obiettivo dello studio di fornire un quadro analitico e il più possibile completo del costo del carico assistenziale richiesto dal trattamento con CAR T per poi valorizzarlo e stimarne l'impatto sull'organizzazione e sui costi, si è individuato nell'*Activity Based Costing* (ABC) l'approccio capace di fornire una stima non solo delle prestazioni tariffate erogate, rintracciabili in un'analisi contabile e strettamente riconducibile alla pratica clinica, ma anche di quelle attività non tariffate e comunque necessarie per garantire l'erogazione di una terapia caratterizzata da:

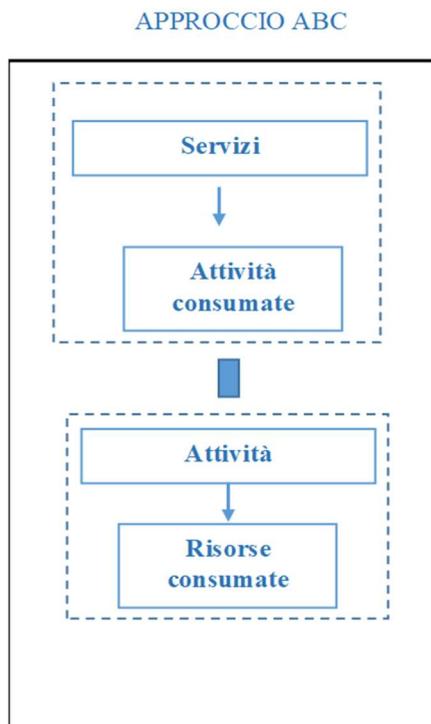
- elevato livello di innovatività del trattamento, che ha generato investimenti molto importanti in termini di competenze e di soluzioni organizzative introdotte dai CP;
- multidisciplinarietà e multi-professionalità necessarie per gestire il percorso terapeutico complessivo;
- elevato grado di integrazione di attività prettamente cliniche con altre che coinvolgono in modo fortemente interattivo il laboratorio per la criopreservazione, la farmacia ospedaliera e le imprese farmaceutiche;
- percorso del paziente distribuito tra setting di cura diversi (ambulatorio, *day hospital* - DH - e ricovero ordinario).

In base a questi elementi, si è esclusa la possibilità di usare metodologie frequentemente utilizzate nell'ambito dell'analisi dei costi di una singola prestazione, principalmente mirate a fornire informazioni di natura prettamente contabile, finanziaria o di efficienza tecnica e allocativa. Ad esempio, l'approccio del valore relativo unitario e la relativa scala consentono di entrare nel merito del livello di efficienza produttiva di un'articolazione organizzativa, ma non forniscono indicazioni utili a comprendere le implicazioni di diverse strategie organizzative e a far emergere l'effettivo impatto dell'erogazione di una nuova prestazione sul contesto analizzato.

Pur trattandosi di una metodologia meno diffusa e molto più onerosa in termini di raccolta delle informazioni, l'ABC è fortemente funzionale agli obiettivi di questo studio. Infatti, consente di ricostruire in modo dettagliato, e trasversalmente alle Unità Operative o ai centri costo, gli effettivi costi di una singola prestazione fornendo indicazioni utili anche in una prospettiva strategica e organizzativa.

Tali risultati sono possibili perché l'entità a cui si assegna un costo corrisponde alle attività necessarie ad erogare la singola prestazione oggetto di analisi: si suppone, infatti, che i servizi o i prodotti "consumino" attività e queste a loro volta "consumino" risorse (Figura 1).

Figura 1: Rappresentazione dell'approccio dell'ABC



Fonte: nostra traduzione e adattamento da Baker JJ (1998)²

In altri termini, si inserisce un elemento di aggregazione intermedio che consente di mappare "chi ha fatto cosa e come" in ogni fase del processo di erogazione, arrivando a misurare l'impatto organizzativo sui costi, così come a fare emergere le attività non necessariamente coperte dalla tariffa utilizzata per il rimborso. Tali caratteristiche consentono, quindi, di investigare un trattamento solo recentemente introdotto nella pratica clinica, caratterizzato da un'elevata trasversalità in termini di competenze e articolazioni organizzative coinvolte, e di cui è ancora necessario comprendere le condizioni di sostenibilità da parte del sistema sanitario.

Per implementare la metodologia dell'ABC sono necessari tre passaggi fondamentali da svolgere in modo trasversale alle diverse articolazioni organizzative coinvolte nell'erogazione della prestazione oggetto di analisi:

- identificare le attività che consentono la produzione di un output
- definire le relazioni tra le attività e l'output finale
- stimare il costo delle attività, utilizzando l'approccio più efficace

Le prime due fasi rappresentano un momento cruciale per i ricercatori, ma anche per gli operatori in quanto richiedono loro di razionalizzare e rappresentare le attività effettivamente svolte quotidianamente così come misurarle e valutarle rispetto alla produzione dell'output finale. Si

² Baker J. J., Activity-Based Costing and Activity-Based Management for Healthcare, Aspen Publisher, 1998.

richiede, infatti, al personale di ricostruire chi fa che cosa e come, ossia in quanto tempo e utilizzando quali beni e servizi. In particolare, si tratta di:

- individuare tutte le attività svolte;
- costruire una lista delle attività svolte, individuando il corretto livello di dettaglio rispetto all'obiettivo dell'analisi;
- creare una mappa relazionale delle attività svolte per rappresentare tutte le relazioni tra le stesse attività, funzioni e processi;
- finalizzare tutta l'analisi svolta in un documento di lavoro a supporto dell'analisi dei costi, ma anche dell'analisi organizzativa.

La terza fase implica stimare il valore delle singole voci di costo per arrivare alla stima del costo pieno totale. In particolare, nella Tabella 1, si riportano le voci di costo ripartite tra costi diretti e indiretti insieme all'unità di rilevazione.

Tabella 1: Voci di costo da considerare con l'approccio ABC

Tipologia di costo	Voci di costo	Unità di rilevazione
Costi diretti	Materiali e forniture di uso corrente	Quantità e valorizzazione per singola prestazione
	Ore di lavoro direttamente dedicate	Quantità e valorizzazione
Costi indiretti a livello di dipartimento	Supporto amministrativo	Quota dedicata per prestazione
	Allestimenti necessari	Quantità e valorizzazione tempo di lavoro dedicato
Costi indiretti a livello di struttura	Strumenti e apparecchiature	Ore di utilizzo e loro valorizzazione
	Forniture generali	Valorizzazione materiale

Fonte: nostra traduzione e adattamento da Baker, 1998.

A loro volta i costi raccolti possono essere organizzati per raggruppamenti basati sulle rispettive tipologie oppure in base alle diverse attività richieste nelle fasi del processo di erogazione della prestazione.

Infine, è da sottolineare che questo tipo di approccio consente di svolgere anche un'analisi puntuale del peso dei diversi driver di costo nell'ambito di ciascuna attività, fornendo così informazioni utili a definire interventi mirati a ridisegnare le diverse fasi e i processi necessari all'erogazione del trattamento.

Se quanto appena riportato vuol fornire un quadro generale della metodologia dell'ABC, la sua applicazione al nostro specifico contesto ha richiesto naturalmente un adattamento, tenendo conto del livello di specificità effettivamente necessario e del perimetro di attività a cui applicare

questa metodologia. Avendo, infatti, come obiettivo quello di valorizzare le componenti innovative di questo trattamento, si è ad esempio deciso di valorizzare con le tariffe alcune delle prestazioni erogate lungo il percorso del paziente come gli esami diagnostici o la plasmateresi o il ricovero. Nel caso di questi ultimi, ci si è posti comunque l'obiettivo di raccogliere informazioni, qualora disponibili, circa eventuali attività svolte quali eventuali visite specialistiche o set di esami specifici o sul costo pieno delle stesse giornate di degenza sia in regime ordinario che in terapia intensiva. L'obiettivo è infatti raccogliere tutte le informazioni utili a mappare e valorizzare le attività esclusivamente riconducibili al trattamento con CAR T o che hanno subito una modifica in termini di consumo di risorse a seguito dell'introduzione di questa innovazione.

Nei due successivi paragrafi, si descrivono dapprima la procedura e il risultato del processo di selezione dei centri e successivamente gli strumenti specificatamente costruiti per rilevare ed elaborare i dati qualitativi e quantitativi raccolti.

Selezione dei Centri Prescrittori che aderiscono alla sperimentazione

Sono stati inizialmente individuati tre centri in cui i trattamenti erano stati avviati da un periodo di tempo significativo e utile per la nostra analisi oltre a essere rappresentativi di contesti regionali diversi quali Lombardia, Emilia-Romagna e Toscana (Policlinico S. Orsola di Bologna e AOU Careggi di Firenze). Tuttavia, criticità interne di natura organizzativa aziendale hanno portato il centro lombardo ad autoescludersi dal progetto, nonostante la confermata adesione e l'attivazione dei primi passaggi metodologici propedeutici (cfr. *supra*).

L'individuazione delle regioni e dei relativi centri su cui focalizzare l'analisi è frutto dei risultati della Fase I del progetto di ricerca, condotta nell'aprile 2021, che forniva due importanti indicazioni. Da una parte, la maggior parte delle Regioni avevano individuato e accreditato CP di fatto indipendenti tra loro; dall'altra, solo Emilia-Romagna e Toscana avevano formalizzato espressamente tramite rispettive delibere, uno specifico modello di interazione. In particolare:

- la Regione Emilia-Romagna aveva individuato nell'unico CP selezionato - Policlinico S. Orsola - il Centro *Hub* cui far afferire tutti i casi candidati dai vari Centri della Regione (*Spoke*), attraverso una lista regionale unica;
- in Regione Toscana, come evidenziato dai passaggi normativi di seguito descritti, emerge espressamente la volontà di costituire un modello a rete. Tramite delibere approvate tra il 2019 e il 2022 vengono infatti definite una serie di misure di coordinamento (a livello di Area Vasta), e il progetto di implementazione dell'attività CAR T affidato dalla Regione all'AOU Careggi e da questo condotto³;
- La Regione Lombardia non ha dato indicazioni normative sullo sviluppo del modello a rete dichiarato: solo dalla nostra analisi sembravano emergere alcuni Centri di eccellenza con maggiore expertise e competenze organizzative più consolidate che fungevano da "Hub"

³ Provvedimento DG n°552 del 02/08/2019 "Progetto di implementazione di terapia con CAR T in pazienti oncoematologici" (Allegato Tecnico A).

a cui gli altri CP regionali inviavano i pazienti eleggibili, fungendo pertanto da “Centri satellite”. Questa particolare situazione è stata poi confermata anche dalla survey pubblicata nel IV Report dell’ATPM Forum.

Partendo da queste riflessioni, i CP originariamente selezionati per questa fase della ricerca e che hanno inizialmente accolto la proposta di aderire alla sperimentazione, sono stati selezionati in base a tre criteri:

- rappresentanza dei modelli di riferimento regionale: "Hub and Spoke"/ "Modello a rete (più CP nella medesima Regione)" dove quest'ultimo, come appena evidenziato, di fatto non è stato ancora attivato tramite protocolli regionali, ma è gestito dai singoli CP in modo autonomo;
- tipologia di aziende sanitarie in cui i CP erogano la propria attività: IRCCS Pubblico, IRCCS Privato (il CP lombardo), 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 di Yescarta e Kymriah a partire dalla rispettiva immissione in commercio.

Tabella 2: Centri coinvolti nell’analisi

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

Nel Policlinico S. Orsola è stato rilevato un percorso e i relativi costi dei 59 pazienti valutati nell’arco dei primi 12 mesi in cui è stato avviato il trattamento; mentre nell’AOU Careggi, abbiamo seguito il percorso di 27 pazienti presi in carico in quanto eleggibili nel corso di circa 18 mesi sempre a partire dal passaggio dall’attività sperimentale a quella clinica. Entrambe le strutture utilizzano tutti e due i farmaci autorizzati per il trattamento del Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B e della leucemia linfoblastica acuta a cellule B.

Strumenti di rilevazione

Al fine di raccogliere informazioni di carattere analitico si sono approntati tre strumenti.

Il primo è il testo per un'intervista aperta somministrata ai referenti aziendali per ricostruire il modello organizzativo in essere, l'evoluzione da questo subita nel tempo, a partire dallo start-up iniziale dell'attività con CAR T, progettata in modo da cogliere tutte le principali variabili caratterizzanti le rispettive realtà. Le interviste hanno consentito di individuare anche le attività in cui si sostanzia il percorso del paziente (Tabella 3).

Il secondo strumento è costituito da una flow-chart che ha consentito di rappresentare le informazioni raccolte nell'intervista aperta, relative a tutte le principali attività svolte nel corso del trattamento: la flow-chart (o diagramma di flusso) costituisce la rappresentazione analitica del percorso di gestione del paziente trattato con CAR T effettivamente in uso presso i centri oggetto dell'analisi.

Le informazioni raccolte e sistematizzate con i primi due strumenti sono state, in seguito, utilizzate per adattare ai singoli contesti un terzo strumento finalizzato alla raccolta dati secondo quanto indicato negli obiettivi e funzionale all'uso della metodologia ABC descritta. Si tratta di un articolato data base "ad hoc" in grado di rilevare, quantificare e valorizzare economicamente tutte le tipologie di risorse impiegate nell'attività con CAR T dai centri in base al numero e alla tipologia di pazienti trattati. Il periodo di riferimento stabilito ex ante è un anno dall'avvio dell'attività con CAR T in pratica clinica.

Il modello di rilevazione iniziale (risorse per tipologia impiegate da tutti i centri per l'attivazione della CAR T Unit e la gestione dei pazienti trattati nel periodo, distinte in base alle fasi in cui è stato ricostruito il processo complessivo di cui alla Tabella 3) è stato descritto nel Rapporto di ricerca dicembre 2021. Le tipologie di risorse nell'ambito delle diverse fasi e relative attività svolte in ciascun centro sono (Cfr. Allegati Rapporto di ricerca dicembre 2021):

- personale dedicato all'avvio CAR T (Allegato 1)
- strutture ed attrezzature CAR T (Allegato 2)
- costi diretti non tariffabili (Allegato 3)
- costi diretti farmaci (Allegato 4)
- costi diretti tariffabili (Allegato 5)
- volume attività nel periodo (Allegato 6).

Il modello integrato (Database e Flow Chart) che ne è derivato, si configura non solo come strumento rappresentativo dell'*as is*, ma anche come strumento di valutazione di impatto dinamico. Il modello può infatti stimare l'impatto sui costi derivante dalla variazione nel tempo del numero di casi trattati e di altri fattori ad impatto organizzativo. Tale modello consente, in sintesi, la programmazione delle risorse che il centro dovrà sostenere al mutare delle variabili di contesto rivelandosi un efficace strumento previsionale per le aziende sanitarie in cui è stato sperimentato.

Tabella 3: Le fasi in genere presenti nel processo di gestione del paziente con CAR T e le relative attività

FASE I
ELEGGIBILITÀ PAZIENTE
Lista d'attesa
Valutazione eleggibilità del paziente e comunicazione centro referral
Protocolli valutazione
FASE II/III ACQUISIZIONE CONSENSI e SCELTA FARMACO ATTIVAZIONE AZIENDA TITOLARE AIC(Presa in carico del paziente eleggibile)
Firma consenso
Scelta farmaco per "paziente x"
Indicazione al laboratorio farmaco scelto per "paziente x"
Contatto UO Trapianti per aferesi
Primo contatto con la terapia intensiva
FASE IV PROGRAMMAZIONE AFERESI PRENOTAZIONE FARMACI
Programmazione Aferesi
Inserimento richiesta farmaco nella piattaforma dell'impresa
Contatto farmacia per ordine contabile del farmaco
Altre procedure legate alla fase di prenotazione del farmaco
Protocollo aferesi
FASE V AFERESI
Verifica idoneità
FASE VI PROCEDURA INGEGNERIZZAZIONE LINFOCITI PREPARAZIONE A RICEZIONE SACCA
Spedizione per invio sacca
Contatti con impresa per monitoraggio processo di ingegnerizzazione
Programmazione e preparazione ricezione sacca
Check list programma trapianti
Check list farmacia, ambulatorio, crioconservazione
VII FASE: PROGRAMMAZIONE RICOVERO
Valutazione paziente prericovero
Check list prericovero
Attività "amministrative" di preparazione all'infusione
VIII FASE RICOVERO / PROCESSO PER RICEZIONE CAR T
Primo contatto con la terapia intensiva
Verifica clearance chemioterapia linfodepletiva
Ritorno dei leucociti modificati
FASE IX RICEZIONE CAR T/INFUSIONE/MONITORAGGIO
Protocolli/SOP
FASE X GESTIONE TOSSICITÀ
Protocolli gestione tossicità
Attivazione posti letto in altre UO
FASE XI DIMISSIONE
Preparazione form dimissione/SDO
FASE XII FOLLOW UP
Mese 1 in prossimità del centro
Protocolli gestione tossicità

Applicazione della metodologia ai centri oggetto di indagine

Come già specificato, il periodo di riferimento per l'analisi è stato individuato nel "Primo anno dall'avvio dell'attività CAR T in pratica clinica" (start-up del trattamento pazienti con terapie autorizzate da Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'immissione in commercio) e ciò ha comportato di considerare Yescarta (Gilead Kyte) e Kymriah (Novartis) come terapie di riferimento. Dati i tempi di accreditamento, contrattualizzazione e problemi di accesso collegati alla pandemia, la gestione corrente delle terapie CAR T è stata avviata in entrambi i due centri

nel corso del 2020. Il periodo di copertura dei dati, ai fini di comparabilità delle informazioni, è, nel caso emiliano-romagnolo, da settembre 2020 a settembre 2021. Per l'AOU Careggi l'analisi si sviluppa da marzo 2020 (primo paziente) a settembre 2021, rappresentando tutti i pazienti trattati in pratica clinica a questa data.

La fase sperimentale del progetto ha avuto inizio con l'arruolamento dei Centri e la verifica della rispettiva disponibilità ad aderire, dopo la presentazione del progetto di ricerca ai referenti delle unità operative accreditate in qualità di CP dalle rispettive Delibere Regionali (cfr. Primo Report). I centri selezionati hanno formalmente confermato l'adesione al progetto tramite comunicazioni scritte: tuttavia l'avvio effettivo della sperimentazione ha richiesto una lunga serie di contatti per condividere con i centri la natura della ricerca e le sue finalità prima di passare all'effettiva rilevazione dei dati.

La scelta di aderire al progetto CERGAS (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale) si è basata su due considerazioni fondamentali che si è avuto modo di verificare direttamente con i referenti:

- la ricerca è condotta da CERGAS-SDA Bocconi con finalità scientifiche e trasversali rispetto alle singole terapie in commercio; si tratta quindi di un'analisi complessiva della tematica relativa alle CAR T;
- la ricerca si pone l'obiettivo di valorizzare economicamente le risorse effettivamente assorbite per la gestione del paziente trattato con CAR T, arrivando ad una stima di quello che uno degli interlocutori ha definito "Il costo sommerso della gestione dei pazienti trattati con terapie CAR T", ovvero i costi ai quali non corrisponde un meccanismo di finanziamento specifico.

La fase di rilevazione è stata complessa per una serie di ragioni.

Il primo aspetto critico è stata la necessità di coinvolgere direttamente gli operatori per raccogliere le informazioni relative sia all'avvio del trattamento con CAR T in ambito clinico sia alle attività non riconducibili a valori tariffari (es. tempo dedicato dal personale coinvolto nell'attività CAR T). Si è trattato di un passaggio fondamentale per il perseguimento degli obiettivi di questo progetto la cui onerosità in termini di tempo da dedicare si è scontrata con il consistente carico di lavoro quotidiano degli interlocutori.

Il secondo elemento di difficoltà è riconducibile alla complessità delle prestazioni tariffate erogate per questi pazienti al di fuori dell'episodio di ricovero, la cui ricostruzione è stata altrettanto complessa e onerosa scontrandosi, in questo caso, con la difficoltà di trovare una corrispondenza – rivelatasi tutt'altro che scontata - tra le prestazioni presenti nei nomenclatori regionali e quelle effettivamente erogate per questi pazienti. In entrambi i contesti, la difficoltà è stata superata ricorrendo alle Unità Operative (UO) del Controllo di Gestione per individuare i codici e le relative tariffe quotidianamente utilizzate dalle strutture per la valorizzazione di prestazioni che, in alcuni casi, non sono inserite nello stesso nomenclatore.

Infine, si è dovuto individuare la modalità con cui valorizzare le prestazioni non tariffabili, una volta individuate attraverso le interviste e la ricostruzione del processo di cura con il disegno della flow-chart. A tale scopo, si è ricorsi alla retribuzione complessiva (costo aziendale, inclusivo degli oneri sociali) individuata per ciascun operatore coinvolto, sia attraverso il controllo di gestione (AOU Careggi) sia utilizzando i prospetti sugli emolumenti corrisposti ai dirigenti dipendenti delle strutture ospedaliere pubblicati sul sito aziendale (Policlinico S. Orsola).

Ai costi del personale, direttamente attribuibili all'attività CAR T, si sono aggiunti pro quota i costi generali sostenuti dalle due aziende sanitarie e che vengono, nell'ambito della contabilità analitica, ribaltati sui centri di costo. Tali costi generali sono stimati al 26% per l'AOU Careggi e del 14,5% per l'Policlinico S. Orsola.

Nel caso dell'AOU Careggi, la rilevazione ha concretamente avuto avvio nel mese di marzo 2022 e si è protratta ininterrottamente sino al mese di agosto 2022 con il coinvolgimento proattivo della SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale cui fa capo la CAR T Unit, della Direzione dell'UOC Controllo Direzionale e della Direzione dello Staff Direzione Aziendale-AOU Careggi. In questo arco di tempo si è consolidato un proficuo rapporto di collaborazione che ha consentito lo svolgimento dell'analisi e il superamento delle criticità attraverso molteplici incontri, confronti diretti sui singoli passaggi previsti, condivisione di elaborazioni intermedie e riflessioni congiunte sulle evidenze via via emerse e sulle specifiche complessità.

La rilevazione presso il Policlinico S. Orsola ha visto il coinvolgimento dell'Istituto L.A. Seràgnoli di Ematologia tra novembre 2021 e luglio 2022 e quindi il contributo dell'UO Controllo di Gestione e Sistemi informativi e dell'UO Governo clinico e qualità tra luglio e settembre 2022. Come all'AOU Careggi, si è creato un clima di intensa collaborazione diventando un'opportunità per valutare il percorso finora fatto, le prospettive di evoluzione organizzativa a fronte di un aumento dei volumi di attività e l'impatto dello sviluppo del modello *Hub & Spoke* regionale sull'attività del Seràgnoli.

Risultati

Prima di descrivere le fasi del percorso di cura, la loro organizzazione e le risorse non tariffabili e tariffate utilizzate è necessario fornire alcune indicazioni sul contesto istituzionale nazionale e di come tale la normativa nazionale è stata applicata nei contesti regionali qui considerati.

Il contesto istituzionale nazionale e regionale

In Italia, AIFA definisce le indicazioni cliniche ed ha prescritto che l'autorizzazione all'uso clinico, di competenza delle Regioni, debba comunque essere rilasciata a Programmi di Trapianto di

Midollo Osseo dotati di accreditamento JACIE (*Joint Accreditation Committee - ISCT & EBMT*) per trapianto allogenico.

La Regione Toscana con DGR 400 del 25/03/2019 ha individuato nel Centro Trapianti di CSE di AOU Careggi e AOU Meyer le sedi uniche regionali di impiego di CAR T commerciali per pazienti, rispettivamente, adulti e pediatrici, in quanto in possesso di tutti i requisiti essenziali per le strutture coinvolte direttamente previsti dalla normativa AIFA insieme all'accREDITamento per trapianto allogenico JACIE. Tali requisiti sono che:

- il Centro di prelievo dei linfociti che diventeranno CAR T corrisponda ad un'unità di Raccolta di sangue periferico collocata presso un servizio trasfusionale;
- l'Unità di raccolta sia autorizzata dall'autorità competente regionale per le attività di aferesi terapeutica e certificata ai sensi del D. Lgs n. 191/2007 e n. 16/2010 da parte di CNT/CNS (Centro Nazionale Trapianti / Centro Nazionale Sangue) per la raccolta di cellule staminali emopoietiche allogeniche;
- il Laboratorio di manipolazione cellulare per il congelamento dei linfociti (per la normativa italiana, corrisponde ad un Istituto dei Tessuti o Unità di Processazione nell'ambito del trapianto delle cellule staminali emopoietiche) sia autorizzato dall'autorità competente regionale e certificata ai sensi del DLgs n. 191/2007 e n. 16/2010 da parte di CNT/CNS;
- il Reparto di degenza dedicato al trapianto di cellule staminali emopoietiche sia collocato in presidi ospedalieri di II livello come previsto dal Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 e autorizzato dall'autorità competente regionale per le attività di trapianto allogenico.

AOU Careggi e AOU Meyer sono stati accreditati come unici utilizzatori delle terapie CAR T, in quanto si posizionavano sopra la mediana regionale del numero di trapianti allogenici del triennio precedente, rispettivamente per i pazienti adulti e pediatrici. La stessa DGR 400/2019 richiedeva che fosse condotta una attenta valutazione preliminare delle risorse umane e tecnologiche necessarie per l'attivazione dei percorsi terapeutici dei pazienti in modo da provvedere tempestivamente alla loro acquisizione.

AOU Careggi ha fatto propria questa necessità e attivato immediatamente un gruppo di lavoro a livello aziendale coinvolgendo professionalità diverse per la stima delle risorse necessarie internamente a garantire l'avvio dell'attività con CAR T nella pratica clinica. Ne è derivata una analisi previsionale di impatto organizzativo ed economico recepita e approvata con il Provvedimento DG n°552 del 02/08/2019 "Progetto di implementazione di terapia con CAR T in pazienti oncoematologici" (Allegato Tecnico A).

L'analisi contenuta in tale documento è stata effettuata a partire dai dati di incremento attività stimati con riferimento alla previsione di trattamento di 40 pazienti annui.

E' importante sottolineare che tale analisi è stata condotta già nel 2019 a indicare il forte impegno di AOU Careggi rispetto all'attivazione dell'attività con CAR T, che, sviluppandosi ulteriormente negli anni successivi ha consentito una rapida evoluzione nel modello organizzativo e nell'affinamento dei processi di gestione dei pazienti che ha portato all'attuale modello

consolidato: a quella data AIFA non aveva ancora adottato il provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio delle due CAR T Kymriah e Yescarta ..

Successivamente, la DGR n°1095 del 27.8.2019, con cui è stato approvato l'Allegato Tecnico A come parte integrante dell'atto, ha revocato la DGR 400 del 25/03/2019 individuando due ulteriori centri autorizzati all'utilizzi delle terapie CAR T: AOU Pisana e AOU Senese, alla luce del "... celere sviluppo scientifico della medicina rigenerativa ..." (cit) e istituisce una Commissione di esperti afferenti a tutti i 4 centri per la valutazione della qualità dei percorsi con terapie CAR T eseguite in Toscana.

Il progetto di ricerca condotto da CERGAS non ha evidenziato passaggi normativi successivi che indichino una attività da parte della Commissione Regionale istituita, mentre è risultato evidente il progressivo processo di implementazione dell'attività CAR T da parte della sola AOU Careggi negli anni 2019-2022.

La decisione di cominciare ad operare nell'ambito delle CAR T in AOU Careggi nasce da una profonda conoscenza degli sviluppi della ricerca scientifica più avanzata in materia di terapie cellulari da parte dei clinici afferenti alla SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale (TCMT), maturata nel campo della ricerca sui trapianti. Era diventato presto evidente che dalla ricerca clinica avanzatissima condotta da poche istituzioni di grande prestigio internazionale, lo scenario muoveva verso prodotti da introdurre in commercio per l'uso nella pratica clinica corrente. Ed è stata subito ferma l'intenzione da parte della AOU Careggi di offrire tale opportunità terapeutica ai pazienti. Il Direttore della SODc TCMT (R. Saccardi) aveva già una esperienza personale diretta nel campo dell'accreditamento e della strutturazione dei centri trapianto all'interno della Società europea trapianti di midollo all'interno della quale è stato parte attiva nei gruppi lavoro internazionali finalizzati a predisporre gli standard di funzionamento di questi prodotti. Questo ha consentito di poter accedere a linee guida che davano indirizzi precisi su ciò che il centro avrebbe dovuto predisporre, da un punto di vista normativo, organizzativo e logistico locale, per somministrare queste terapie nella pratica clinica. Questo spiega perché in Regione Toscana la prima delibera per l'adozione delle CAR T risale già alla primavera del 2019 e nello stesso periodo si è cominciato a preparare il concetto di CAR T team attraverso la formazione del personale. Nel settembre del 2019 la prima proposta da parte di una casa farmaceutica – Kyte - ha, di fatto, trovato un terreno già sviluppato e pronto ad iniziare il processo di qualifica che è stato rapidissimo (concluso a dicembre 2019) e ha dato la possibilità di iniziare a fare uso delle terapie CAR T. Novartis è arrivata in seguito e ha richiesto tempi di qualifica più lunghi, in parte legati al rallentamento delle attività a causa della pandemia Covid. Il volume di pazienti che l'AOU Careggi aveva stimato di trattare nel 2020 (la previsione era 40 pazienti/anno) si è rivelato sensibilmente inferiore alle attese, come riportato anche da altre realtà. Si è posto, di conseguenza, con forza il tema della relazione con i centri *referral* (ematologie periferiche), derivante dalla necessità di stabilire una rete di contatto per facilitare l'individuazione precoce dei pazienti potenzialmente candidabili all'uso di CAR T.

Lo sforzo organizzativo aziendale per l'avvio del CAR T team e la costruzione di linea guida ad hoc per le singole fasi del percorso di gestione dei pazienti, è dunque andato di pari passo dal 2019 con la riflessione sull'efficacia del modello organizzativo regionale nel suo complesso. Alla luce del progressivo incremento del numero di CAR T in commercio e delle nuove patologie per cui trovano indicazione, l'AOU Careggi prevede una crescita sensibile del volume di pazienti che potranno beneficiare di tali terapie. Tuttavia, alla luce dell'esperienza acquisita, i clinici del centro hanno sottolineato che il conseguente incremento del numero di pazienti che saranno trattati nei prossimi anni è strettamente condizionato dal verificarsi di alcune condizioni a livello istituzionale:

- incrementare il fabbisogno di personale del CAR T Team. Alle stime di risorse aggiuntive previste da AOU Careggi e contenute nell'Allegato A, ad oggi la Regione Toscana, pur avendo deliberato in tal senso, non ha dato seguito con le necessarie assunzioni e attribuzioni di incarichi dedicati. Di fatto l'intera l'attività CAR T 2019 - 2022 è stata gestita da personale già presente in azienda per l'attività legata ai trapianti (in costante aumento), sommandosi ai carichi di lavoro già esistenti creando forti criticità per garantire un'adeguata qualità delle cure ai pazienti presi in carico;
- dare risposta alle esigenze di natura logistica. L'attività CAR T sino ad oggi è stata svolta nella struttura utilizzata dalla SODc TCMT. Non sono stati fatti investimenti in termini di spazi disponibili né per la degenza né per l'ambulatorio terapeutico per i pazienti CAR T. Allo stesso modo non sono stati effettuati investimenti ad hoc in termini di dotazioni tecnologiche specifiche.

L'attuazione delle condizioni sopra riportate deve poi essere accompagnata dall'apertura di una discussione trasparente e trasversale tra gli attori presenti in Regione per meglio definire il ruolo che in futuro si vuole riconoscere a AOU Careggi rispetto agli altri centri autorizzati sul territorio che ad oggi fungono da centri Spoke. Infatti, pur non avendo ancora maturato lo stesso expertise nella gestione complessiva del paziente CAR T dell'AOU Careggi, i centri periferici rappresentano un tassello fondamentale per riconoscere i pazienti potenzialmente idonei al trattamento e segnalarli. Dal 2019 il personale del CAR T team di AOU Careggi (cfr. infra) ha condotto una costante attività di formazione rivolta agli altri centri regionali per condividere il *know how* acquisito e contribuire ad una più efficace evoluzione complessiva del modello.

Il modello organizzativo in atto in Regione Toscana per l'erogazione delle terapie CAR T, pur in assenza attualmente di una formalizzazione a livello normativo, si configura come modello Hub & Spoke, in cui AOU Careggi riveste il ruolo di Hub. Tuttavia, la sistematica interazione tra il CAR T Team di AOU Careggi (cfr. infra) e i centri rispetto alla gestione del percorso del singolo paziente, il know how acquisito e trasferito, la standardizzazione dei protocolli condivisi, lo caratterizzano come un modello "ponte" rispetto a una rete multicentrica infra-regionale. Finora nel Centro toscano non è emersa la necessità di gestire una mobilità attiva - per questo tipo di trattamento.

Come evidenziato, la configurazione futura è condizionata dai futuri scenari istituzionali rispetto ai finanziamenti necessari alla crescita dell'offerta terapeutica sul territorio regionale.

Il livello di maturità nel modello di gestione del paziente raggiunto in questi anni da AOU Careggi e ad oggi in uso, risulta evidente già da una lettura e un'analisi del "Protocollo di gestione terapia con CAR T" formalizzato da AOU Careggi e ufficialmente adottato nel marzo 2022 applicato a pazienti che hanno indicazione al trattamento con CAR T in cura presso l'unità clinica del Programma Trapianti in collaborazione con tutte le Strutture Dipartimentali dell'AOU Careggi coinvolte nel processo. "Protocollo di gestione terapie con CAR T" Dipartimento/Oncologico/SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale/AA Trapianti di Midollo Osseo⁴.

L'analisi puntuale dell'implementazione del processo nei pazienti trattati con CAR T da AOU Careggi a partire dal marzo 2020 ha costituito l'architettura del modello di rilevazione dei costi del processo che sarà oggetto dei paragrafi seguenti.

In Emilia-Romagna, la prima infusione per un trattamento CAR T presso l'Istituto di Ematologia L. e A. Seràgnoli dell'Policlinico S. Orsola è avvenuta nel novembre 2018 nell'ambito di una sperimentazione clinica. Successivamente su sollecitazione dei clinici che avevano partecipato alla sperimentazione, con la DGR n. 1134 dell'8 luglio 2019, la Regione Emilia-Romagna ha identificato "[...] nelle more dell'adozione da parte di AIFA del provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – UOC di Ematologia - quale Centro Hub per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR T per i pazienti dell'Emilia-Romagna.". Nel frattempo, è avvenuto anche l'accreditamento da parte delle due imprese farmaceutiche della struttura individuata dalla Regione che del resto disponeva già l'accreditamento JACIE per il percorso di trapianto di cellule staminali emopoietiche. La Regione ha, quindi, organizzato degli incontri tra le UO di ematologia presenti nel territorio per finalizzare un'effettiva adozione del modello Hub & Spoke, prevedendo un'unica lista di attesa regionale per accedere al Policlinico S. Orsola in quanto unico Centro Prescrittore in Regione e un relativo protocollo condiviso per la gestione dei pazienti tra il Centro Hub e i centri Spoke. Nella fase di avvio in ambito clinico del trattamento con CAR T presso il centro Hub, si è trattato principalmente di condividere e rendere partecipi i centri Spoke delle condizioni previste per accedere al trattamento stabilite da AIFA e concordare le procedure di follow-up dopo il mese successivo alla dimissione da trascorrere ancora in carico all'Istituto Seràgnoli. Questa soluzione ha dovuto poi tenere conto della mobilità attiva di pazienti provenienti da altre regioni italiane storicamente presente all'Istituto Seràgnoli. Una volta consolidata la procedura del trattamento, si prospetta di disegnare un maggiore coinvolgimento dei centri Spoke a cui affidare altre fasi del percorso oltre all'invio e al follow-up, inclusa – in alcuni contesti accreditati JACIE e dalle aziende produttrici – l'infusione. Si tratta, in altri termini, di completare il modello previsto dalla normativa regionale e di rendere sostenibile

⁴ Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (09/03/2022 PT/903/91) - www.aou-careggi.toscana.it Intranet.

nel futuro prossimo l'incremento sempre maggiore di pazienti che ricevono questo tipo di trattamento. Infine, il passaggio del trattamento con CAR T dal contesto della sperimentazione clinica a quello della pratica clinica non ha comportato investimenti strutturali, acquisizione di personale specificatamente dedicato e non è stato oggetto di uno studio di fattibilità. Si prospetta, tuttavia, a fronte di un incremento del volume di casi trattati, un incremento dei posti letto dedicati collocati in nuovi edifici in corso di progettazione e il coinvolgimento di nuovo personale dedicato. L'avvio del trattamento in pratica clinica ha comportato tempo dedicato dai referenti del CAR T Team (cfr. infra) sia all'attività di formazione sia al già sopra ricordato processo di accreditamento da parte delle aziende farmaceutiche (*Quality Assurance*).

L'avvio dei trattamenti con CAR T in ambito clinico: la costituzione del CAR T Team

Nei due contesti esaminati, un passaggio fondamentale per l'attivazione in ambito clinico del trattamento con CAR T è stata la costituzione di un CAR T Team caratterizzato dalla multiprofessionalità e dalla multidisciplinarietà per garantire un'efficace copertura integrata di tutte le fasi del trattamento e soddisfare specifiche esigenze dei pazienti all'interno di un protocollo già condiviso e consolidato.

Nel caso dell'AOU Careggi, la CAR T Unit è composta da un gruppo multidisciplinare in cui figurano tutte le professionalità coinvolte nel processo di gestione dell'attività con CAR T. L'Unità fa capo alla SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale (Direttore R. Saccardi). Il coordinamento della CAR T Unit è affidato a delega a Ilaria Cutini (Dirigente Medico SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale) cui fa capo la gestione dell'intero percorso dei pazienti e l'interazione tra gli operatori coinvolti.

All'interno del team sono state delineate attività e responsabilità delle singole figure professionali per ogni fase del percorso di gestione del paziente, che hanno consentito di:

- creare un coinvolgimento multidisciplinare con definizione dei compiti e dei ruoli dei diversi operatori interessati nel percorso;
- definire e standardizzare l'accesso al percorso terapeutico con CAR T secondo procedure ed indicazioni condivise e approvate;
- definire il flusso del paziente sottoposto a trattamento con CAR T nelle varie strutture della AOU Careggi interessate nel processo;
- rendere efficace l'offerta sanitaria in termini di qualità delle prestazioni erogate, chiarezza delle informazioni fornite all'utente ed accessibilità al percorso.

Nella tabella seguente (Tabella 4) sono riportate tutte le unità operative coinvolte nel percorso del paziente in terapia con CAR T che fanno capo alla CAR T Unit. Per ogni unità operativa e per le rispettive attività nel percorso è stato indicato se:

- la responsabilità rispetto al paziente è H24 - ad esempio SODc TCMT nella fase di selezione del paziente eleggibile al trattamento o per il ricovero - (R);

- il coinvolgimento viene attivato in base alle necessità del singolo paziente – ad esempio la *Stroke Unit* nel caso di talune complicanze - (C).

Tabella 4 Rappresentazione delle funzioni svolte dalle SODc coinvolte nel CAR T Unit di AOU Careggi°

Attività	Farmacia	Ematologia	SODc TMCMT			Terapia intensiva	Stroke Unit
			Unità di raccolta	Unità di processazione	Unità clinica		
Selezione e valutazione del paziente		C			R		
Prescrizione ed ordine della CAR T	C				R		
Raccolta dei linfociti autologhi			R				
Preparazione e spedizione della raccolta				R			
Ricezione e stoccaggio del prodotto finale	C			R			
Approvvigionamento farmaci accessori	R				C		
Somministrazione chemioterapia		C			R		
Scongelamento del prodotto finale				R			
Infusione delle CAR T					R		
Gestione delle complicanze	C	C			R	R	C
Gestione del follow up		C			R		

C = Complicanze; R = Ricovero

Un passaggio importante del nostro studio, funzionale alla rilevazione e valorizzazione del tempo assorbito dall'attività CAR T da parte dalle singole professionalità coinvolte, è costituita dalla ricostruzione analitica del personale coinvolto, distinto in funzione del ruolo svolto nell'attività CAR T e della categoria professionale.

La Tabella 5 riporta la composizione analitica, anche in termini quantitativi, del personale coinvolto nell'attività CAR T erogata da AOU Careggi

Tabella 5: personale della CAR T Unit di AOU Careggi

UO / Servizio	Numero	Profilo professionale	Inquadramento aziendale	Ruolo nel CAR T Team
SOD Terapie cellulari / Med Trasfusionale	1	Ematologo/Trapiantologo	Dirigente medico	Referente
	1	Ematologo/Trapiantologo	Dirigente medico	Coordinatore
	3	Ematologo/Trapiantologo	Dirigente medico	
	1	Trasfusioneista	Dirigente medico	Referente e Qualità Risk Assessment
	1	Trasfusioneista	Dirigente medico	Referente
	1	Infermiere	Infermiere professionale	Referente
Laboratorio TMO	1	Biologo	Dirigente sanitario	Referente
	1	Biologo	Dirigente sanitario	
	5	Biologo	Tecnico di laboratorio	
Stroke Unit	1	Neurologo	Dirigente medico	Referente
SOD Anestesia oncologica e Terapia intensiva	1	Intensivista	Dirigente medico	Referente
	1	Intensivista	Dirigente medico	
SOD Cardiologia	2	Cardiologo	Dirigente medico	Referente
SOD Malattie infettive e tropicali	2	Infettivologo	Dirigente medico	Referente
SOD Medicina Nucleare	1	Medico nucleare	Dirigente medico	Referente
SOD Radiodiagnostica	2	Medico radiologo	Dirigente medico	Referente
SOD Radioterapia	1	Medico radioterapista	Dirigente medico	Referente
SOD Farmacia	1	Farmacista	Dirigente sanitario	Referente

Laboratorio TMO = Laboratorio Trapianto Midollo Osseo

Nel contesto del Policlinico S. Orsola, la costituzione di un CAR T Team ha rappresentato il primo passaggio organizzativo per l'inserimento nella pratica clinica del trattamento con CAR T. È significativo che a conferma della strategicità della multi-professionalità e della multidisciplinarietà il coordinamento della CAR T Unit è il risultato della collaborazione tra l'équipe di oncoematologia specializzata nei linfomi (Pier Luigi Zinzani e Beatrice Casadei) e la trapiantologia autologica e allogenica sempre presso l'Istituto Seràgnoli (Francesca Bonifazi). Nella fase di avvio del trattamento con CAR T nella pratica clinica, sono state inserite oltre a tutte le figure professionali mediche, sanitarie e amministrative necessarie per la gestione del paziente, anche neurologi e anestesisti della terapia intensiva (Tabella 6). Al momento della rilevazione, si stava progettando in alcuni casi e già avviando in altri il coinvolgimento anche di infettivologi, medici nucleari, neuroradiologi, anatomo patologi e un rappresentante dell'ANT (Associazione Nazionale Tumori). Il coinvolgimento di tutte le aree rilevanti e dei relativi professionisti nel CAR T Team insieme alle riunioni bimestrali consentono di condividere e apportare i necessari cambiamenti nei protocolli, affrontare e a superare eventuali criticità emerse nella gestione dei pazienti oltre a progettare le future evoluzioni di questa attività.

Tabella 6: Il personale già presente e quello da coinvolgere nel CAR T Team del Policlinico S. Orsola al momento della rilevazione

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
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

Centro PET = Centro Positron Emission Tomography

Le fasi del percorso del trattamento con CAR T

Parallelamente alla ricostruzione analitica della composizione della CAR T Unit, sono state identificate nel dettaglio le diverse fasi in cui l'attività CAR T è svolta nei due centri analizzati.

Tale passaggio è stato la base fondamentale per l'articolazione dell'analisi secondo il metodo ABC descritto nei paragrafi precedenti e costituisce l'architettura del modello d'analisi implementato per i due centri. Tale fase dello studio ha consentito di:

- ricostruire l'intero processo di gestione dal paziente secondo le modalità di erogazione dell'attività, rappresentato nelle flow chart allegate (Allegati 5 e 6);
- identificare, nell'ambito del modello organizzativo definito a livello regionale, le attività svolte direttamente dalle strutture e distinguerle da quelle erogate dai centri referral nel corso della gestione del paziente e, pertanto, non oggetto di valorizzazione in questa sede.
- identificare le singole fasi del processo a cui associare il consumo di risorse (non tariffabili e tariffabili), i rispettivi costi/tariffe per prestazione (ad ogni fase corrispondono specifiche tipologie di risorse assorbiti e relativi costi) e il numero di pazienti trattati per singola fase;

Da questo processo di rilevazione condotto con i clinici che hanno di fatto disegnato i percorsi, sono emersi i seguenti elementi qui di seguito riportati rispettivamente per le due strutture.

Il percorso presso l'AOU Careggi

La *flow chart* riportata nell'Allegato 5, rappresenta il modello adottato per la gestione dei pazienti in uso nella pratica clinica di AOU Careggi ed è stata elaborata da CERGAS e validata dai clinici.

Le modalità di gestione del paziente sono state ricostruite per l'intero percorso: dalla prima segnalazione del paziente potenzialmente eleggibile per terapia con CAR T, sino al *follow up* a 12 mesi dall'infusione. Il processo descritto è molto importante per comprendere l'unicità del modello organizzativo adottato in Toscana in cui, di fatto, l'AOU Careggi opera come un centro Hub rispetto agli altri centri regionali che agiscono in qualità di referral, o centri Spoke, comunque "periferici" rispetto alla presa in carico del paziente e in cui non sussistono ad oggi tutte le condizioni per l'erogazione del trattamento (es. team multidisciplinare).

AOU Careggi ha sviluppato e istituzionalizzato attraverso protocolli di gestione "ad hoc", le singole fasi del processo. La caratteristica peculiare, come evidente dalla *flow chart*, è il modello non sequenziale, cronologico, delle diverse fasi ma l'attivazione, la predisposizione contemporanea, parallela, di una serie di attività che coinvolgono le diverse unità operative sin dal primo contatto diretto con il paziente segnalato e molto prima che questi arrivi effettivamente all'infusione. Questa scelta è dettata dalla necessità, riconosciuta da AOU Careggi, che l'intera organizzazione sia pronta in qualunque momento, nel caso l'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente e le tempistiche dovessero condurre all'effettivo prelievo dei linfociti e alla successiva fase di reingegnerizzazione degli stessi. Una scelta che implica uno sforzo organizzativo congiunto da parte di tutte le unità operative coinvolte sin dalla prima valutazione del paziente e un coordinamento molto efficace e tempestivo delle diverse attività ad esse richieste.

I pazienti vengono segnalati all'AOU Careggi secondo le stesse modalità da anni strutturate e consolidate in azienda per i trapianti: il centro referral (o periferico) prende contatto direttamente con l'AOU Careggi e, attraverso un apposito software, segnala il paziente potenzialmente idoneo senza transitare su una lista unica regionale, accompagnando la segnalazione con una relazione contenente la storia clinica del paziente. Il coordinatore della CAR T Unit effettua su tali basi una prima valutazione di fattibilità, basata in primis sul rispetto dei criteri previsti da AIFA per l'eleggibilità al trattamento con CAR T. Dal momento dell'attivazione del primo contatto, inizia una interazione costante e continua con il centro inviante che rappresenta una seconda caratteristica distintiva del modello di gestione dell'AOUC, ai fini dell'efficacia e della qualità dell'offerta terapeutica, alla luce delle specificità delle patologie trattate e della rapidità della loro progressione.

Attraverso questo costante processo di interazione, il coordinatore della CAR T Unit acquisisce gli elementi che vengono discussi durante incontri periodici e sistematici (almeno due riunioni/settimana) del team multidisciplinare. Il team valuta la necessità di supplementi di indagine e a seconda dei singoli casi decide se effettuarli internamente o farne richiesta al centro inviante. Se ritiene che ci sia spazio per il trattamento, il paziente viene convocato presso l'ambulatorio terapeutico interno dove viene aperta la cartella ambulatoriale. In questa fase il coordinamento con il centro referral è costante.

Si sottolinea che la definizione Ambulatorio Terapeutico in Regione Toscana corrisponde alla preesistente definizione di *Day Hospital* e la sostituisce pur continuando a configurarsi come erogazione di mix di prestazioni non erogati in regime di ricovero ordinario. AOU Careggi eroga tutte le fasi del percorso CAR T in regime di "Ambulatorio Terapeutico", con la sola eccezione del ricovero per infusione. Si tratta di un aspetto molto rilevante e che distingue AOU Careggi dal Policlinico S. Orsola. L'Ambulatorio Terapeutico in Regione Toscana corrisponde, come concetto generale al *Day Service* dell'Emilia Romagna ("pacchetti complessi" di singole prestazioni e attività tariffabili riconducibili al trattamento di una specifica patologia erogati in regime ambulatoriale). In Emilia Romagna, come in altre Regioni, la normativa è vaga rispetto all'identificazione di quali prestazioni sono comprese nel regime "Day Service". Inoltre non sono ancora stati aggiornati i rispettivi nomenclatori per prestazioni ambulatoriali per cui molte prestazioni di recente introduzione (es. Esami diagnostici) necessarie per terapie innovative quali le CAR T non hanno ancora specifico riconoscimento tariffario. In Regione Toscana, al contrario, il nomenclatore è stato oggetto di specifiche integrazioni delle prestazioni incluse e ne sono state definite le rispettive tariffe. Il nomenclatore di Regione Toscana, grazie alla collaborazione del Controllo Direzionale di AOU Careggi, ci ha consentito di identificare tutte le singole prestazioni erogate in regime "Ambulatorio Terapeutico" per i singoli pazienti trattati con CAR T e rappresenta la fonte dati per le tariffe ad esse associate utilizzate in questa analisi per AOU Careggi. A seguito del primo accesso in ambulatorio terapeutico il paziente può essere valutato (i) non arruolabile perché non soddisfa i criteri Aifa e non ci sono le condizioni per cui possa soddisfarli in futuro; (ii) potenzialmente arruolabile in quanto soddisfa i criteri AIFA e vengono

effettuate (o richieste al centro inviante) indagini supplementari per conferma; (iii) non arruolabile al momento secondo i criteri AIFA, ma con situazione clinica in evoluzione (paziente in stand by / da rivalutare con Centro Spoke dopo ulteriori indagini).

In attesa delle valutazioni successive, AOU Careggi attiva già in questa fase tutte le attività necessarie a far sì che, in caso di idoneità, si possa procedere tempestivamente per evitare che nel frattempo insorgano progressioni di malattia o complicanze che rendano impossibile la terapia CAR T. L'evoluzione delle patologie nei pazienti che potrebbero beneficiare della terapia rende determinante il "fattore tempo" rispetto all'efficacia del trattamento. Nella gestione del paziente in AOU Careggi già in questa fase, ad esempio, tutto il personale si prepara alla raccolta dei linfociti, il laboratorio svolge tutte le procedure che riguardano sia il congelamento (nel caso di Novartis), sia la spedizione (nel caso di Gilead Kyte), gli intensivisti vengono allertati sulla possibile necessità del loro intervento.

L'impegno dell'organizzazione è teso da anticipare i tempi e interagire in maniera assolutamente produttiva con i centri periferici, in primis per quanto riguarda la preparazione del paziente, in secondo luogo per quanto riguarda la condivisione delle terapie che il paziente deve fare prima di arrivare all'infusione. Infatti, tra i farmaci disponibili sul mercato e che potrebbero essere stati somministrati al paziente per altri motivi legati alla malattia, alcuni, in qualche modo, interferiscono con il percorso CAR T, perché riducono la capacità del paziente di poter cogliere un numero adeguato di linfociti, o perché condividono la stessa molecola bersaglio delle CAR T. La collaborazione e il coordinamento rispetto alle terapie con il centro referral è determinante per evitare, in questa fase, che il paziente che segnalato per CAR T, stia facendo trattamenti che possano condizionare in maniera sostanziale l'efficacia della terapia con CAR T.

Il primo accesso all'ambulatorio terapeutico in AOU Careggi corrisponde alla presa in carico del paziente: l'apertura della cartella clinica è l'atto ufficiale di presa in carico e raccoglie la storia clinica del paziente anche pregressa.

Le attività vengono quindi attivate e svolte in parallelo e in contemporanea: (i) scelta del farmaco e percorso di programmazione della linfocitoafèresi con l'azienda produttrice; farmacia e laboratorio; (ii) disponibilità degli esiti degli esami necessari a confermare l'idoneità; (iii) scelta della *bridging therapy* più adeguata. Ciò consente, alla conferma dell'idoneità del paziente, la presenza di tutti gli elementi necessari e procedere alla raccolta dei linfociti da spedire o congelare.

In assenza di controindicazioni cliniche, viene fissato l'appuntamento per la chemioterapia linfodepletiva e la successiva infusione delle CAR T. Nella maggior parte dei casi la chemioterapia linfodepletiva viene effettuata in regime ambulatoriale, salvo casi in cui il paziente non sia già in ricovero a causa delle condizioni cliniche. Durante il ricovero, in caso di insorgenza di complicazioni che lo rendano necessario, la Terapia Intensiva viene avvisata e il paziente trasferito. Non è prevista la terapia sub-intensiva.

Nelle 8 settimane successive alla dimissione, la gestione del follow up di AOU Careggi prevede che il paziente risieda (con il *caregiver*) a non più di un'ora di percorrenza per raggiungere

l'ospedale in caso di urgenza. Se le condizioni fisiche o familiari del paziente non lo consentono, questa prima parte del follow up viene gestita in regime di ricovero ordinario. I follow up successivi, secondo le cadenze richieste dal protocollo AIFA già menzionate, vengono gestiti tramite accessi in ambulatorio terapeutico. L'interazione con il centro Spoke consente di concordare, in vista di ogni accesso di follow up, quali prestazioni (esami ematologici o di diagnostica) debbano essere eseguite dal centro Spoke e quali da AOU Careggi durante l'accesso ambulatoriale programmato.

Il percorso presso il Policlinico S. Orsola

Come emerge dalla Flow-chart riportata (Allegato 3), la prima fase del percorso è costituita dall'inserimento dei pazienti nell'unica lista d'attesa regionale da parte dei centri Spoke e della conseguente valutazione dell'eleggibilità del paziente al trattamento. Si è trattato di un aspetto inizialmente critico per la difficoltà da parte dei centri Spoke di applicare le Linee-Guida AIFA. Successivamente, l'inserimento di un menu a tendina nel gestionale della lista d'attesa e il consolidamento della pratica hanno consentito di superare questa prima criticità. Ad ogni modo, la fase di selezione dei pazienti eleggibili continua a rappresentare una fase cruciale del processo che viene gestita attraverso una visita presso il Centro Hub e in taluni casi con un aggiornamento o un'integrazione degli esami diagnostici. Questa fase è, quindi, caratterizzata anche da un'attività non tariffabile di analisi e di valutazione interna tra i referenti CAR T dell'area ematologica.

Una volta avvenuta la valutazione e la selezione del paziente eleggibile al trattamento, il centro Hub avvia la fase di presa in carico accompagnata dalla firma del consenso. Da questo momento in poi, il paziente entra in un percorso totalmente in carico al Policlinico S. Orsola fino al termine della prima fase di follow up di 30 giorni dalla dimissione, benché naturalmente vi sia un continuo aggiornamento con i centri Spoke inviati.

Nella fase di definizione e sperimentazione del percorso interno al Policlinico S. Orsola, grande attenzione e tempo sono stati dedicati alla definizione di protocolli condivisi con tutte le UO e i servizi coinvolti (farmacia, laboratorio di crioconservazione, terapia intensiva, neurologia, diagnostica ecc. ecc.) mirati a garantire la fluidità del percorso e i tempi richiesti per questo trattamento. Altrettanto impegno è stato dedicato all'individuazione dei passaggi potenzialmente critici tra le UO e Servizi da presidiare attraverso l'uso intenso di *Check List* da parte dei referenti CAR T dell'area ematologica. Ad esempio, la fase di pre ricovero è accompagnata da un'attività di verifica della disponibilità di posti letto in terapia intensiva o di farmaci per il trattamento degli effetti collaterali o ancora l'effettivo svolgimento di una prima visita con la neurologia e gli intensivisti per facilitare un'eventuale presa in carico una volta emersi effetti collaterali dovuti alla tossicità. L'obiettivo è facilitare il più possibile il contributo delle diverse componenti di assistenza, coinvolgendole in modo strutturato e continuo e non solo al momento della necessità. Si tratta quindi di un'attività non tariffabile cruciale, svolta

nell'ambito della CAR T Unit, oggetto di continuo monitoraggio e aggiornamento e che vede coinvolgere un sempre più ampio spettro di professionisti e di specialità (vedi Tabella 6).

Dall'analisi del percorso delineato al Policlinico S. Orsola, emerge che una volta svolta la leucocitoafèresi in regime ambulatoriale, si avvia la fase di prericovero e di ricovero dove vengono svolte le prestazioni di linfodeplezione precedentemente definita e quindi l'infusione dei leucociti. Dai dati resi disponibili, emerge che la durata media della degenza per il periodo esaminato è circa quattro settimane, mentre circa un quinto dei pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva mediamente per circa una settimana.

La fase di follow up è complessa e l'insorgere di effetti collaterali continua a richiedere un pronto ed efficace intervento coordinato tra gli operatori. La soluzione organizzativa individuata dal Policlinico S. Orsola è stata di sottoscrivere un convenzionamento con la struttura dell'ANT (Associazione Nazionale Tumori) nei pressi del Policlinico S. Orsola in cui i pazienti dimessi sono ospitati nei 30 giorni successivi alla dimissione, in modo da renderne immediato il ricovero in caso di necessità ed evitare spostamenti per accedere ai continui esami diagnostici e visite di controllo previste dal protocollo AIFA in questa prima fase. Successivamente, il paziente torna in carico presso il proprio centro Spoke di invio e i contatti con il Policlinico seguono le indicazioni di AIFA. Resta comunque attivo un diretto canale di comunicazione tra il centro Hub e quello Spoke per la migliore gestione del paziente.

Valorizzazione delle risorse assorbite per l'avvio e la gestione del trattamento con CAR T

Attraverso le interviste e la collaborazione diretta avuta con gli operatori, sono state individuate innanzi tutto due prime macro-fasi da analizzare in termini di consumo di risorse ossia (i) la fase di avvio del trattamento nell'ambito della pratica clinica e (ii) la fase di operativa di gestione dei trattamenti con CAR T.

Come si specificherà qui di seguito, sono state individuate in entrambe le aziende sanitarie le medesime tre principali attività richieste nella fase di avvio.

Per quanto riguarda, invece, la seconda macro-fase, si è inizialmente distinto tra le attività non tariffabili e prestazioni tariffate, dove le prime si sostanziano in tempo lavorativo dedicato a svolgere attività non riconducibili a prestazioni tariffate. A sua volta, tra le attività non tariffabili, si è distinto tra le mansioni generali di gestione del percorso e degli strumenti messi in campo (ad esempio, Coordinamento del CAR T Team o aggiornamento dei protocolli) e quelle invece riconducibili al trattamento del singolo paziente (ad esempio, coordinamento con il centro Spoke di provenienza del paziente). Per l'individuazione e la rilevazione del tempo dedicato a queste attività, si sono usate interviste ai coordinatori dei CAR T Team. La scelta di tale soluzione deriva dalla difficoltà di usare la tecnica del *time-motion*, ritenuta la più efficace in letteratura⁵. In momenti estremamente complessi a causa della pandemia e del conseguente elevato carico

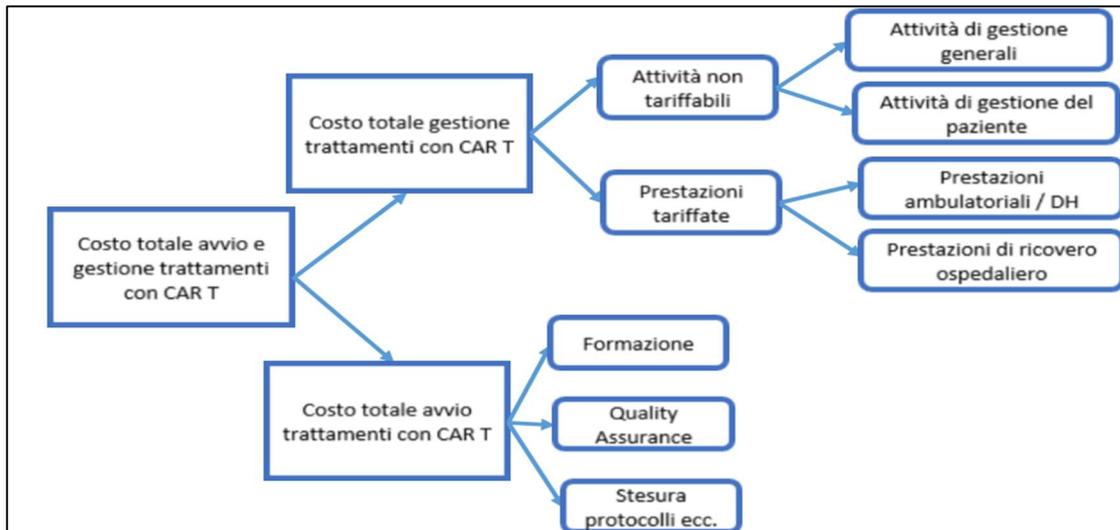
⁵ Smith MW, Barnett PG. Direct measurement of health care costs. *Med Care Res Rev.* 2003 Sep;60(3 Suppl):745-91S. doi: 10.1177/1077558703257001. PMID: 15095547.

lavorativo dei clinici da coinvolgere. L'alternativa di far compilare questionari strutturati in autonomia ai singoli operatori avrebbe comportato una rilevazione caratterizzata da un'elevatissima soggettività e quindi variabilità. Fare riferimento ai coordinatori, ben consapevoli del processo e del tempo dedicato da tutti gli operatori, ha consentito sia di ridurre il numero di contatti con questi ultimi sia di avere una visione il più omogenea possibile del tempo dedicato ai trattamenti con CAR T.

Per quanto riguarda le prestazioni tariffate, è da menzionare che per la valorizzazione del ricovero si è fatto riferimento alla tariffa DRG 481 (benché questa, a seconda del contesto, potesse naturalmente includere o meno prestazioni ulteriori a quella principale dell'infusione a seconda del percorso implementato). Per le prestazioni ambulatoriali, come sopra accennato tra gli elementi di difficoltà affrontati, si è fatto riferimento ai nomenclatori regionali sebbene vi sia appunto un insieme di prestazioni usate nel percorso CAR T che ad oggi non vi è stato ancora inserito specificatamente ed è quindi valorizzato usando le tariffe di prestazioni assimilabili alle prime.

Infine, una volta ricostruito l'avvio e identificato il percorso del paziente trattato con CAR T e tutte le relative attività, abbiamo identificato dei cluster di costi, descritti nella seguente figura (Figura 2), da noi usati sia per organizzare l'attività di rilevazione sia per costruire la stima del costo totale di avvio e di gestione del trattamento.

Figura 2 Categorie di costo utilizzate per la valorizzazione delle risorse e la stima del costo dell'avvio e della gestione del trattamento con CAR T



Valorizzazione delle risorse e stime di costo: start-up dell'attività CAR T nell'AOU Careggi (2019-2020)

Come già evidenziato, nella fase di avvio (Start up) dell'attività CAR T nell'AOU Careggi non sono stati rilevati investimenti incrementali "ad hoc" in termini di personale, di spazi e di tecnologie

specifiche destinate ad un uso esclusivo per l'offerta di questa tipologia di trattamento. La fase di avvio è stata sviluppata con risorse umane, logistiche e tecnologiche già disponibili dedicate all'attività trapiantologica della SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale e all'offerta diagnostico-terapeutica di AOU Careggi nel suo complesso.

Le attività necessarie all'avvio dell'attività CAR T ex novo in una organizzazione e i costi ad esse relativi sono, come noto, rilevanti e al tempo spesso "sommese", non valorizzate in quanto non tariffate e non riconducibili specificatamente all'erogazione di queste terapie. Nella fase di avvio nell'AOU Careggi i costi stimati sono riconducibili al tempo dedicato dal personale afferente alle diverse unità operative per:

- stesura linee guida, protocolli (mix di esami clinici), *Check List* per definire e coordinare il mix di prestazioni da garantire al paziente nelle singole fasi del percorso diagnostico-terapeutico secondo gli standard definiti dalla ricerca clinica;
- formazione del personale interno e trasferimento del know how acquisito ai centri regionali che inviano i propri pazienti all'AOU Careggi (es. formazione per affinare il riconoscimento dei criteri di potenziale idoneità nei centri Spoke);
- tempo dedicato al processo di Quality Assurance con le aziende farmaceutiche titolari dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) del prodotto, secondo i parametri richiesti.

La stima del tempo dedicato alle diverse attività collegate allo start-up del CAR T Team è il risultato di una rilevazione ad hoc realizzata attraverso interviste vis a vis al Coordinatore del CAR T team e l'analisi di report interni aziendali condivisi. La Tabella 7 riporta – per le singole figure professionali - il numero di ore dedicate alle tre tipologie di attività nel triennio 2019-2021 e consente di evidenziare come l'avvio dell'attività CAR T sia stata quasi esclusiva responsabilità della SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale.

Tabella 7: Ore dedicate dalle singole figure professionali alle attività di start-up del CAR T Team

UO / Servizio	Profilo professionale	N.	Tempo dedicato a stesura SOP, protocolli, check list	Tempo dedicato Quality Assurance con le imprese farmaceutiche		Tempo Annuo dedicato alla formazione per avvio CAR T e Rete regionale			Tempo totale dedicato all'avvio
			N. ore 2019	N. ore 2019	N. ore 2020	N. ore 2019	N. ore 2020	N. ore 2021	N. ore 2019 - 2021
SOD Terapie cellulari/Med Trasfusionale	Ematologo/Trapiantologo Direttore SOD e Referente CAR T	1	240	240	720	100	100	100	1.500
	Ematologo/Trapiantologo CAR T UNIT Coordinator	1	240	720	720	100	100	100	1.980
	Ematologo/Trapiantologo	3	720	24	24	15	15	15	813
SOD Terapie cellulari/Med Trasfusionale	Trasfuzionisti referenti CAR T Qualità Risk Assessment	1	240	720	720	5	5	5	1.695
	Trasfuzionista referenti CAR T	1	240	720	720	5	5	5	1.695
	Infermiere professionale	1	240	720	720				1.680
Laboratorio TMO	Biologo Direttore Laboratorio e Referente CAR T	1	240	720	720	5	5	5	1.695
	Biologo	3	240	720	720	5	5	5	1.695
	Tecnici di laboratorio	5		720	720				1.440
Stroke Unit	Neurologo	1	2	16	16	5	5	5	49
SOD Anestesia oncologica e Terapia intensiva	Intensivista e Referente CAR T	2	4	32	32	10	10	10	98
SOD Cardiologia	Cardiologo e Referente CAR T	2	4	32	32	10	10	10	98
SOD Malattie infettive e tropicali	Infettivolo e Referente CAR T	2	4	16	16	5	5	5	51
SOD Medicina Nucleare	Medico nucleare	1	2						2
SOD Radiodiagnostica	Medico radiologo e Referente CAR T	2	4						4
SOD Radioterapia	Medico radioterapista e Referente CAR T	1	2						2
SOD Farmacia	Farmacista	2	4	32	32	10	10	10	98
Totale		30	2.426	5.432	5.912	275	275	275	14.595

La valorizzazione del tempo dedicato alle diverse attività per consentire l'avvio dell'attività CAR T tra il 2019 e il 2021, distinto per figura professionale coinvolta, è stata effettuata sulla base dei valori di costo pieno orario forniti dal Controllo di Gestione di AOU Careggi. La stima che ne è derivata è stata complessivamente pari a un costo di 1.307.672 €, dove la quota prevalente è costituita dalla valorizzazione del tempo dedicato all'attività di accreditamento con le imprese titolari dell'AIC (attività svolta tra il 2019-2021). Il valore è la stima dell'investimento complessivo sostenuto da AOU Careggi per consentire l'Avvio dell'attività con CAR T e l'introduzione dei trattamenti nella pratica clinica (Figura 3)

Figura 3 Distribuzione del costo pieno stimato per l'avvio del trattamento con CAR T nella pratica clinica presso AOU Careggi (migliaia di Euro e % sul totale)

Valorizzazione delle risorse e stime di costo: il percorso di gestione del paziente CAR T nell'AOU Careggi (marzo 2020-settembre 2021)

La fase di avvio, descritta in precedenza, e il relativo investimento effettuato e valorizzato, hanno consentito l'introduzione delle terapie CAR T nella pratica clinica e l'arruolamento del primo paziente nel marzo 2020 secondo il percorso di gestione multidisciplinare dello stesso in precedenza predisposto e descritto nei paragrafi precedenti.

Come si evince dalla Figura 2 e come già specificato nell'introduzione, la stima del costo sostenuto per la gestione del percorso del paziente, è il risultato di quattro componenti:

1. costi derivanti da attività non tariffate erogate per il volume complessivo di pazienti trattati (Coordinamento CAR T Team, riunioni sistematiche per valutazione multidisciplinare dei casi, aggiornamento continuo SOP/protocolli clinici e organizzativi, Audit con le aziende titolari AIC);
2. costi derivanti da attività non tariffate erogate per la gestione dello specifico caso clinico e pertanto erogate dai clinici al singolo paziente;
1. costi riconducibili a prestazioni e trattamenti tariffate in regime di Ambulatorio terapeutico (es. visite specialistiche, esami ematici, diagnostica strumentale, chemio/radioterapia, procedure CVC – Catetere Venoso Centrale);
2. costi riconducibili a prestazioni e trattamenti tariffate in regime di Ricovero ordinario (es. Ricovero per infusione DRG 481).

La metodologia per la valorizzazione delle attività non tariffate erogate durante il percorso di gestione del paziente CAR T è quella descritta e utilizzata per stesse tipologie di attività erogate nella fase di avvio.

In AOU Careggi, la stima del costo della componente 1 è pari complessivamente a € 544.885, per un importo di € 20.181 a paziente, considerando il volume di pazienti segnalati come eleggibili al trattamento nel periodo di osservazione dell'analisi, ovvero tra marzo 2020 e settembre 2021 (incluso i pazienti arruolati nel 2021 ma in follow-up al momento della rilevazione dei costi).

La stima della componente 2 è pari 74.298 €, ovvero a 3.928 € per singolo paziente in trattamento tra marzo 2020 e settembre 2021.

La stima del costo riconducibile alle prestazioni tariffate erogate durante il percorso del singolo paziente da AOU Careggi (regime di ambulatorio terapeutico/ricovero ordinario) è stata ottenuta valorizzando le prestazioni erogate da AOU Careggi per le relative tariffe. Con riferimento al regime ambulatoriale, il valore tariffario è stato fornito dal Controllo di Gestione di AOU Careggi. Il processo è stato quindi realizzato attraverso la transcodifica dei codici/paziente associati alle singole prestazioni (esami, procedure, ecc.) rilevati nell'analisi e il nomenclatore delle prestazioni della Regione Toscana (data base del Controllo di Gestione). Il ricovero per l'infusione è stato valorizzato attraverso la tariffa DRG 481 (Regione Toscana) ponderato per il numero di pazienti vivi/deceduti alla dimissione. I costi riconducibili a prestazioni e trattamenti tariffate erogati per ogni fase del percorso del paziente, sono stati sommati ai costi derivanti da attività non tariffate per costruire la configurazione complessiva del costo pieno di gestione per paziente trattato con CAR T in AOU Careggi dalla fase iniziale di valutazione dell'eleggibilità al trattamento, sino al follow up a +365 giorni.

Abbiamo, quindi, stimato il costo totale del percorso adottando due diverse prospettive. La prima prospettiva è rappresentata attraverso la Figura 4 e la Tabella 8: in particolare, si sono dapprima valorizzati i quattro possibili percorsi combinando le due opzioni relative alla tipologia di terapia bridge e al setting per la linfodeplezione, considerando il variare del numero di pazienti (da 27 segnalati come eleggibili a 5 in follow-up vivi a 365 giorni) in ogni fase (il costo per fase - dalla segnalazione dei pazienti eleggibili al follow-up a 365 giorni - rapportato al numero di pazienti interessati) e in ognuno dei percorsi, per arrivare a stimare un unico costo medio. In base a questa metodologia, il costo medio complessivo per paziente sopravvissuto a un anno di follow-up è pari a 83.484 €. Il costo totale sostenuto per tutti i pazienti è pari a 922.840 €, Il secondo approccio è basato, invece, su una somma puntuale dei costi sostenuti in ogni fase per il relativo numero di pazienti coinvolti e rappresentando le alternative del percorso come specifiche ulteriori fasi. In questo caso, il risultato finale del costo totale per paziente è di 81.952 € che comporta un costo totale per tutti i pazienti assistiti nel periodo osservato di 919.927 €. Nella stima finale del costo totale dell'avvio e della gestione dei pazienti trattati con CAR T, si sono utilizzati i risultati ottenuti con questo secondo approccio. Si ricorda, infine, che tale costo non include quello della terapia CAR T. Risulta, quindi, che il costo totale è per il 74% generato da prestazioni di ricovero legate all'infusione, per il 13% da prestazioni pre-ricovero e per il 13% da follow-up.

Figura 4 Descrizione dei quattro possibili percorsi dei pazienti trattati con CAR T nell’AOU Careggi

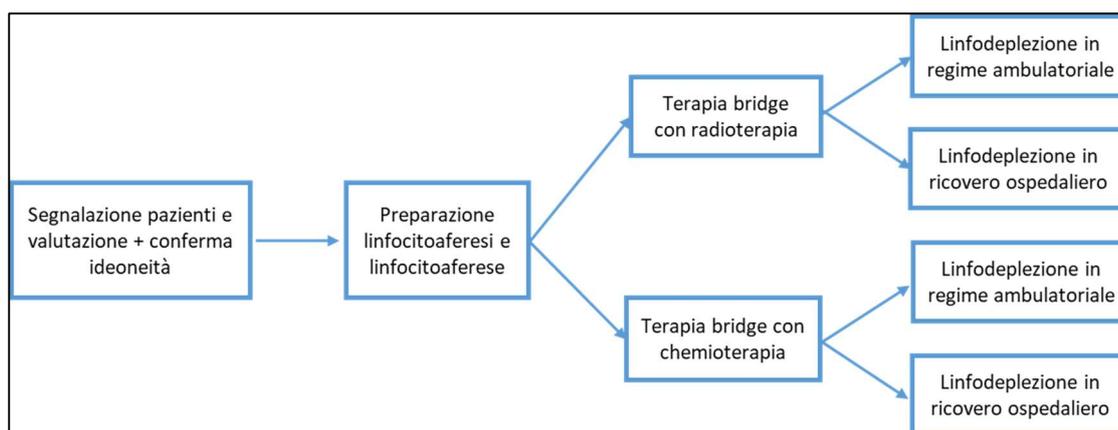


Tabella 8: Il costo medio del percorso del paziente CAR T per fasi nell’AOU Careggi

Fase del trattamento	N. pz trattati per fase 2020 - 2021	Costo medio per paziente per fase	%	Costo medio cumulato per fase	Costo totale pazienti per fase	%	Costo totale cumulato per fase
Segnalazione dei pazienti eleggibili	27	1.429 €	9%	1.429 €	38.579 €	13%	38.579 €
Valutazione e conferma eleggibilità / accettazione pazienti eleggibili	17	2.771 €		4.199 €	47.099 €		85.678 €
Programmazione e svolgimento linfocitoferesi / Procedura ingegnerizzazione linfociti e invio sacca	17	1.103 €		5.302 €	18.744 €		104.422 €
Bridge therapy in ambulatorio: radioterapia (10) o chemioterapia (2) e ricezione sacca	12	1.701 €		7.003 €	20.417 €		124.839 €
Prelinfodeplezione e Linfodeplezione in regime ambulatoriale	2	423 €		7.427 €	5.078 €		129.917 €
Dimissione di pazienti vivi (11) o deceduti (1) dopo linfodeplezione in regime di ricovero e infusione	12	61.812 €	74%	69.238 €	741.740 €	74%	871.656 €
Follow-up + 30 giorni	11	3.373 €	17%	72.611 €	37.103 €	13%	908.759 €
Follow-up + 60 giorni	11	1.132 €		73.743 €	12.449 €		921.208 €
Follow-up + 90 giorni	11	2.388 €		76.131 €	26.265 €		947.474 €
Follow-up + 120 giorni	9	547 €		76.677 €	4.921 €		952.394 €
Follow-up + 180 giorni	9	2.678 €		79.355 €	24.100 €		976.494 €
Follow-up + 365 giorni	5	4.129 €		83.484 €	20.644 €		997.138 €
Totale (pazienti sopravvissuti al follow-up + 365 gg)	5	83.484 €	100%	-	997.138 €	100%	-
Totale (pazienti segnalati come eleggibili)	27	36.931 €					

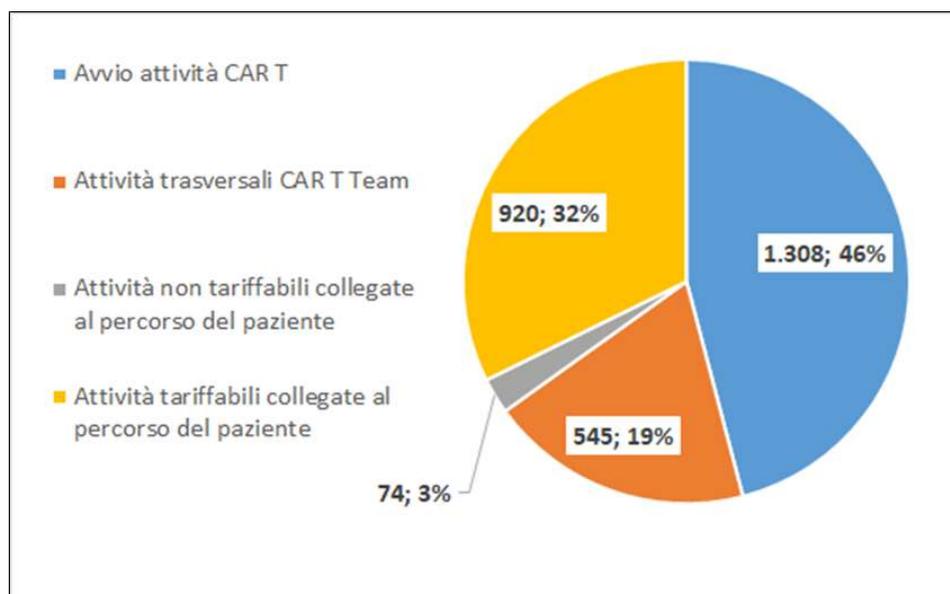
La Tabella 9 riporta i dati di costo medio complessivo del percorso del paziente CAR T. Comprendendo anche i costi associati ad attività del CAR T Team, si ottiene un costo medio di 106.061 € per paziente sopravvissuto a 365 giorni di follow-up (5) ed un costo medio di 57.112 € per paziente segnalato come eleggibile al trattamento (27). È da segnalare, inoltre, che il costo puntuale per paziente per attività non tariffabili nel periodo osservato risulta leggermente

inferiore al costo medio per il totale dei pazienti presi in carico (27 pazienti), ossia pari a 3.960 € in quanto è da ipotizzare che i pazienti assorbono sempre più tempo del CAR T Team con il procedere del percorso.

Tabella 9: Il costo medio complessivo per la gestione del percorso del paziente CAR T nell'AOU 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 €
Costo medio per paziente segnalato come eleggibile al trattamento	20.181 €	3.928 €	33.003 €	57.112 €

Figura 5: La composizione dei costi totali per start-up e gestione del percorso del paziente CAR T nell'AOU Careggi (m.ia €)



* Coordinamento, aggiornamento SOP e Check List, Audit Quality Assurance

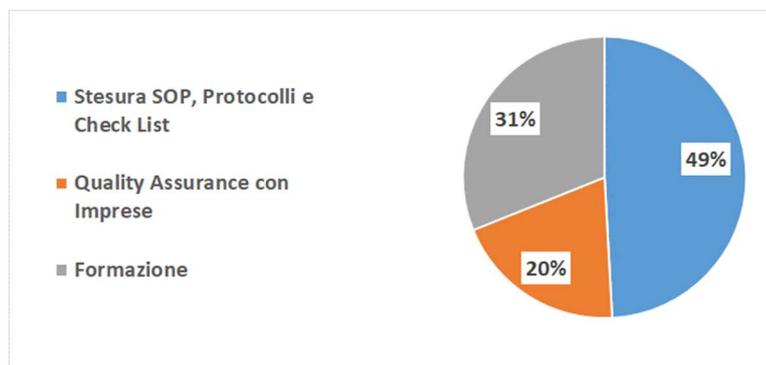
La Figura 5 riporta la composizione del costo complessivo di start-up e gestione del percorso dei pazienti CAR T nell'AOU Careggi. Il costo totale sostenuto per attività CAR T è di circa 2,9 milioni di Euro di cui il 45% per attività di avvio, il 21% per attività che non trovano riscontro tariffario (trasversali ai pazienti e specifiche per paziente) ed il 34% per attività tariffate. Di quelle tariffate,

circa il 25% è generato dalla prestazione di infusione della terapia ed il 9% da prestazioni di preparazione del paziente e di follow-up.

Valorizzazione delle risorse e stime di costo: Start up dell'attività CAR T nel Policlinico S. Orsola (2019 – 2020)

La fase di avvio del trattamento con CAR T in ambito clinico, avvenuta tra il 2019 e il 2020, si è principalmente focalizzata sulla creazione di un sistema Hub & Spoke riconosciuto e istituzionalmente strutturato a livello regionale attraverso la creazione di un'unica lista di attesa regionale. L'avvio dell'attività all'interno dell'IRCCS non è stata oggetto di studi di fattibilità, non ha richiesto interventi strutturali e di fatto non ha implicato un incremento del personale. Si è trattato, quindi, di un avvio "leggero" che ha implicato esclusivamente un investimento di tempo lavorativo focalizzato principalmente sulle seguenti attività da parte di un nucleo ristretto: (i) il processo di *quality assurance* con le imprese farmaceutiche che tuttavia poteva già contare sulla presenza di un accreditamento JACIE⁶; (ii) la formazione degli operatori inizialmente coinvolti nella CAR T Unit; (iii) la stesura dei protocolli e delle check list.

Figura 6: Distribuzione del costo pieno stimato per l'avvio del trattamento con CAR T nella pratica clinica presso il Policlinico S. Orsola (% sul totale)



La valorizzazione del tempo dedicato a tale attività è stata stimata complessivamente 46.396,63 € dove la quota prevalente è costituita dalla valorizzazione del tempo dedicato alla stesura delle check list e dei protocolli (Figura 6). La valorizzazione del tempo dedicato ad attività non tariffabili è avvenuta utilizzando le retribuzioni totali (quota fissa e quota variabile) al netto e al lordo della quota aziendale di costi generali per ciascuno dei professionisti coinvolti nel trattamento con CAR T, fornita dal controllo di gestione aziendale.

⁶ Gli standard JACIE (recepiti in Italia tramite le Linee di indirizzo del Centro Nazionale Trapianti in tema di requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici del Programma Trapianto (PT) di CSE e delle Unità ad esso afferenti sono oggetto di continuo aggiornamento e revisione. I requisiti ad oggi richiesti sono contenuti nella versione in vigore dal 2021 (JACIE ver. 8.0).

Valorizzazione delle risorse e stime di costo: il percorso di gestione del paziente CAR T nel Policlinico S. Orsola (settembre 2020 – settembre 2021)

Per quanto riguarda la fase di gestione del trattamento con CAR T, una volta conclusa la fase di avvio, abbiamo dapprima stimato il costo pieno di gestione generale del percorso che, come già specificato, include attività quali il coordinamento e le riunioni della CART Unit o l'aggiornamento e la condivisione dei protocolli. In termini di risorse, si tratta di tempo lavorativo dedicato dalle diverse figure professionali sopra elencate e rilevato attraverso interviste semistrutturate, registrate, trascritte e successivamente verificate dagli interlocutori. La stima del costo pieno complessivo è stata di 78.718 € per il periodo osservato.

Si sono quindi considerati i costi di attività non tariffabili e di prestazioni tariffate riconducibili al trattamento di un singolo paziente. Si è trattato, in altri termini, di ricostruire il costo pieno del percorso di un paziente che arriva – nel caso del Policlinico S. Orsola, al centoventesimo giorno di *follow-up*.

Tabella 10: Il costo medio del percorso del paziente CAR T per fasi nel Policlinico S. Orsola

Fase del trattamento	N. pazienti trattati per fase	Costo medio per paziente per fase	%	Costo medio cumulato per fase	Costo totale pazienti per fase	%	Costo totale cumulato per fase
Eleggibilità dei pazienti	0	912 €	9%	912 €	51.997 €	14%	51.997 €
Analisi dell'eleggibilità pazienti	59	54 €		54 €	3.164 €		3.164 €
Valutazione dell'eleggibilità pazienti	52	858 €		858 €	44.623 €		44.623 €
Presa in carico del paziente eleggibile (acquisizione consenso / scelta farmaco / attivazione azienda titolare del farmaco)	52	284 €		1.196 €	14.778 €		66.776 €
Programmazione aferesi	52	2.499 €		3.695 €	129.972 €		196.748 €
Aferesi / Procedura di richiesta del farmaco	44	650 €		4.346 €	28.621 €		225.369 €
Prericovero / Processo di ingegnerizzazione dei linfociti	36	4.516 €		8.862 €	162.570 €		387.938 €
Ricezione linfociti / Ricovero / bridge therapy / infusione / monitoraggio / gestione tossicità	29	67.033 €	71%	75.895 €	1.943.960 €	71%	2.331.898 €
Dimissione	27	226 €	20%	76.121 €	6.101 €	15%	2.337.999 €
Follow-up + 30 giorni*	24	11.623 €		87.744 €	278.952 €		2.616.951 €
Follow-up + 120*	21	6.955 €		94.699 €	146.053 €		2.763.004 €
Totale (pazienti sopravvissuti al follow-up + 120 gg)	21	94.699 €	100%	-	2.758.793 €	100%	-
Totale (pazienti segnalati come eleggibili)	59	46.759 €					

La Tabella 10 mostra, per ogni fase (dalla valutazione di eleggibilità dei pazienti al follow-up fino a 120 giorni, essendo disponibili i dati fino a questa fase del follow-up al momento della rilevazione) il numero dei pazienti (da 59 segnalati come eleggibili a 21 in follow-up vivi a 120 giorni) ed il costo unitario associato (risorse assorbite) per ogni fase (costo per fase rapportato al

numero di pazienti interessati). Analogamente alla Tabella 8 per AOU Careggi, la Tabella 10 riporta, per tali fasi, un costo medio ponderato in relazione alla numerosità dei pazienti specifica per tipologia di percorso. Il costo medio complessivo per paziente sopravvissuto a quattro mesi di follow-up è pari a 94.699 €. Il costo totale sostenuto per tutti i pazienti è pari a 2.758.793 €, per un costo medio per paziente segnalato come eleggibile di 46.759 €. Si ricorda che tale costo non include quello della terapia CAR T. Il costo totale è per il 71% generato da prestazioni di ricovero legate all'infusione, per il 14% da prestazioni pre-ricovero e per il 15% da follow-up. Si tratta di una distribuzione dei costi molto simile a quella dell'AOU Careggi, sebbene l'organizzazione del percorso del paziente sia in parte differente. Si rileva, infatti, che le attività relative alla somministrazione della terapia bridge e alla linfodeplezione sono svolte durante il ricovero previsto per l'infusione. Tale soluzione organizzativa ha comportato che, a differenza di quanto fatto per l'AOU Careggi, le tariffe per queste due prestazioni non sono state contabilizzate in quanto prestazioni erogate nel corso del ricovero rimborsato con la tariffa del DRG 481.

La Tabella 11 riporta i dati di costo medio del percorso del paziente CAR T. Integrando i costi associati a prestazioni tariffate e non tariffabili con quelli generali collegati all'attività del CAR T Team, si ottiene un costo medio di 96.033 € per paziente sopravvissuto a 365 giorni di follow-up (5) ed un costo medio di 48.093 € per paziente segnalato come eleggibile al trattamento.

Tabella 11: Il costo medio complessivo per la gestione del percorso del paziente CAR T nel Policlinico S. Orsola

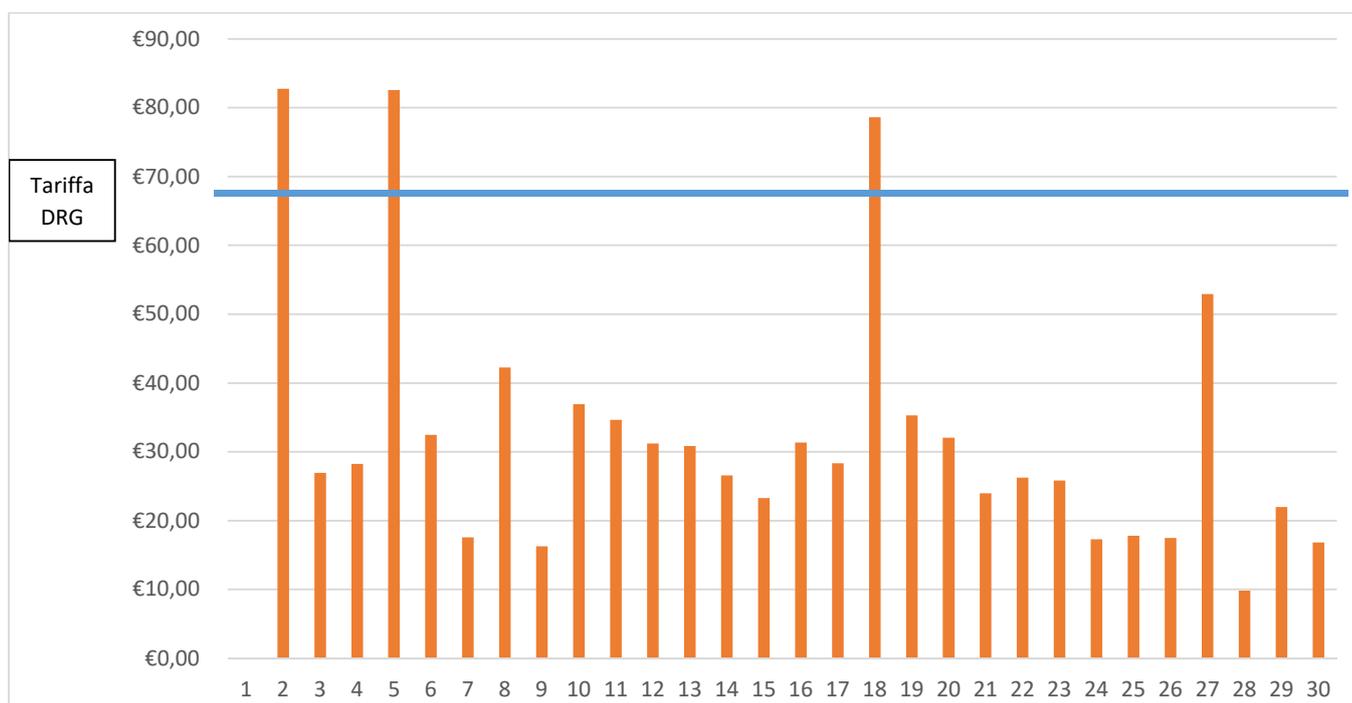
Costo medio di gestione del percorso del paziente CAR T	Attività non tariffabili		Attività tariffate	Costo totale per paziente nel periodo osservato
	Attività CAR T Team (Coordinamento / Aggiornamento SOP e check list / Audit quality assurance)	Costo attività non tariffabili per paziente nel periodo osservato	Costo per prestazioni tariffabili (al netto del farmaco) per paziente nel periodo osservato	
Costo medio per paziente sopravvissuto 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%

Un'ultima analisi effettuata al Policlinico S. Orsola è il confronto tra costo unitario delle prestazioni di ricovero e la tariffa utilizzata per il rimborso (e la valorizzazione nell'analisi dei costi). Il costo unitario è stato desunto come sommatoria dei costi per giornata di degenza in regime ordinario e in terapia intensiva, forniti dal Controllo di Gestione e moltiplicati per la relativa durata; dei valori tariffari delle prestazioni di specialistica ambulatoriale per attività

diagnostica e visite avvenute durante gli stessi ricoveri e che non vengono inclusi nella stima del costo per giornata.

La Figura 7 riporta il costo stimato per episodio di ricovero e lo scostamento dalla tariffa DRG. Dall'analisi emergono due dati interessanti. In generale il costo per episodio di ricovero è inferiore alla tariffa corrispondente, riconosciuta in Emilia Romagna a tale prestazione, e pari a € 67.033. Il secondo dato interessante è l'estrema variabilità dei costi unitari, legata in gran parte alla durata della degenza ed alla eventuale necessità di ricorrere a terapia intensiva. Si sono riscontrate però differenze non irrilevanti anche sui costi di visite e prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio.

Figura 7 Costo per episodio di ricovero e tariffa di riferimento (m.ia di Euro).



Survey su CAR T Unit

Obiettivi

Come già specificato obiettivo della terza fase è stato quello di realizzare una *survey*, finalizzata a ricostruire un quadro complessivo a livello nazionale dello *status* regolatorio, organizzativo, di offerta ed attività delle CAR T Unit. Tale *survey* era prevista dal progetto di ricerca al termine della Fase II, per questo definita Fase III ma è stata anticipata ed effettuata in parallelo allo studio sperimentale sui due CP. Nel Secondo Report del 9/12/2021 è stata inclusa un'analisi delle prime risposte fornite da alcuni CP. I risultati parziali sono stati integrati tramite successivi *recall* ed il presente report illustra i risultati finali di tale *survey*.

Metodo

La raccolta dati è avvenuta sulla base di un questionario strutturato, disegnato dal CERGAS e validato da Gilead Sciences e somministrato per la prima volta tramite mail il 6 giugno 2021 (cfr. Allegato 1). Diversi successivi *reminder* sono stati effettuati nei mesi di luglio, settembre 2021, febbraio 2022, marzo/aprile 2022 e giugno 2022. L'ultimo *reminder* è stata l'occasione per aggiornare i dati già raccolti nel 2021 e presentati nel Report del 9/12/2021.

I CP individuati come autorizzati a livello regionale (ma non necessariamente qualificati delle imprese ed attivi) sono 44. Ai 14 CP rispondenti nel 2021 (di cui 10 attivi) si sono aggiunti 15 nuovi CP (di cui 13 attivi), per un totale di 29 CP (di cui 23 attivi)⁷. In due dei centri non attivi (AORN Cardarelli di Napoli; AOU Policlinico Vittorio Emanuele di Catania) viene specificato che l'attività non è stata avviata in quanto il centro non ha ancora ottenuto la certificazione JACIE. Dei 14 CP rispondenti, 10 hanno aggiornato i dati. I CP con dati aggiornati a giugno 2022 (per l'esattezza l'aggiornamento si riferisce, a seconda della data di invio, tra il 2 maggio ed il 30 giugno) sono quindi 25. Il tasso di risposta complessivo è il 66%. Le regioni il cui unico centro non ha risposto sono Marche, Abruzzo, Puglia e Sardegna. Il tasso di risposta è stato particolarmente basso in Regione Campania, dove però ci è stato comunicato che l'unico centro attivo su CAR T in pratica clinica è l'AOU Federico II di Napoli (di cui però non abbiamo ricevuto informazioni). Dei centri attivi uno (IRCCS Burfo Garofalo) non aveva, al momento dell'ultimo aggiornamento (14/6/2022), pazienti in carico ed è stato quindi in generale escluso dall'analisi. La Tabella 12 fornisce un quadro di riferimento dei centri accreditati (44), rispondenti (29), attivi (23) e con pazienti in trattamento (22).

⁷ L'ultimo Rapporto Nazionale sull'Impiego dei Medicinali di Aifa riporta un dato di 28 centri con almeno un paziente risultato eleggibile nei Registri CAR T a Kymriah e Yescarta (<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>).

Tabella 12: Tasso di risposta al questionario

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	100%	23	6	22	1

* Viene esplicitato che non è stata ottenuta la certificazione JACIE

L'Allegato 2 fornisce un quadro dei centri oggetto dell'analisi, con indicazione di alcune note sulla compilazione. In termini generali il questionario disegnato *ad hoc* per la conduzione della *survey* si è mostrato adeguato per la raccolta dei dati oggetto della rilevazione. Nessun CP (tra i rispondenti) ha comunicato quesiti in merito alla compilazione ed i campi sono stati riempiti con relativa facilità.

Esistono però due campi in cui la compilazione ha generato problemi di natura interpretativa. Il primo è la stima del personale dedicato FTE (*Full Time Equivalent*). In un caso (AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria) l'informazione non è stata fornita, in un altro (AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino) è stato inserito il personale complessivamente dedicato all'attività CAR T, ma non l'equivalente FTE. Il secondo è il modello di rete di riferimento per il quale sono stati fornite diverse risposte dalla stessa regione. Questo, ad esempio, è avvenuto per Regione Lombardia da cui sono pervenute risposte diverse, il che fa presumere che di fatto non esista un modello 'intenzionale' della Regione, ma che ciascun centro abbia una visione diversa dell'attuale assetto della rete.

Infine, in 5 casi, oltre a IRCCS Burfo Garofalo (AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ASST Spedali Civili di Brescia; Policlinico A. Gemelli, Roma; Azienda ospedaliera GOM, Reggio Calabria; Istituto Oncologico La Maddalena, Palermo) non è stato indicato il responsabile della *Chain of Custody*, processo rilevante in generale per il farmaceutico ma in

particolare per le terapie geniche: si tratta di fatto del *tracking* dei dati riferiti a tutto il processo che va – nel caso di somministrazioni *ex vivo* – dal prelievo delle cellule dal paziente alla reintroduzione delle stesse geneticamente modificate.

Risultati

I risultati vengono illustrati in quattro macro gruppi

- le patologie target;
- i pazienti (in trial, in attesa di trattamento, trattati, in follow-up);
- il modello di gestione di rete, la struttura organizzativa e l’assetto tecnico;
- gli indicatori di performance dei trattamenti ed organizzativi.

Le patologie target

La patologia trattata con CAR T nella maggior parte dei CP attivi è il Linfoma a grandi cellule B (DLCL) (91% dei centri), patologia target di entrambe le prime due CAR T lanciate sul mercato (Kymriah e Yescarta), Leucemia linfoblastica acuta (LLA) (61%) e Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) (57%) (per le quali sono indicate, rispettivamente, Kymriah e Yescarta) (Tabella 13).

Tabella 13: Patologie target di CAR T nei CP

Patologia trattate con CAR-T	Terapie avanzate approvate	N° Centri	Centri con CAR-T attiva	% patologia trattata
Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLCL)	Kymriah, Yescarta, (DLCL in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica) Breyanzi (DLCL recidivato o refrattario)*	21	23	91%
Leucemia linfoblastica acuta (LLA)	Kymriah (LLA a cellule B, refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva)	14	23	61%
Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL)	Yescarta (PMBCL refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica) Breyanzi (PMBCL)*	13	23	57%
Linfoma a Cellule Mantellari (MCL)	MCL recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK)	9	23	39%
Mieloma multiplo	Abecma* e Carvycti* (mieloma multiplo recidivante refrattario precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatorio, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, che hanno dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia)	4	23	17%

* Non ancora rimborsato in Italia

Entrambe le CAR T sono state approvate anche per il rimborso, con innovatività piena, confermata a seguito di rivalutazione a un anno, e accordi di rimborso condizionato alla risposta (*payment at result*) e sconto, con la sola eccezione di LLA. DLCL e PMBCL sono indicazioni approvate anche per Breyanzi il 4/4/2022 (il cui dossier di Pezzo e Rimborso non è stato ancora sottomesso ad AIFA). Tecartus è una nuova CAR T approvata a fine 2020 per il Linfoma a Cellule

Mantellari (MCL) e già rimborsata (con innovatività piena e sconto): al momento della survey il 40% circa dei centri hanno dichiarato di utilizzare tale terapia genica. Il 17% dei CP ha poi indicato il Mieloma Multiplo come patologia target: si tratta dei pazienti in trattamento con Abecma, CAR T approvata il 18/8/2021 ed in corso di valutazione da parte del Comitato Prezzi e Rimborso di AIFA, e Carvykti, approvata il 25/5/2022 ed il cui dossier per la rimborsabilità ed il prezzo non è stato ancora sottomesso ad AIFA. Non viene invece evidenziato alcun trattamento attuale della malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr, per la quale è in corso la valutazione a livello europeo la terapia genica Tab-cel (prima riunione del CAT il 08/12/2021).

Numerosità dei pazienti eleggibili e infusi con CAR T

All'ultima data di aggiornamento delle informazioni, i pazienti in trattamento con CAR T nei centri sono 472, concentrati in Lombardia (60%) e Lazio (11%) (Tabella 14). Si osserva che l'ultimo Rapporto Nazionale sull'Impiego dei Medicinali di Aifa⁸ riporta un dato, proveniente dai registri, di 363 pazienti infusi con Kymriah (per entrambe le indicazioni) e Yescarta (solo DBLCL) e 461 eleggibili al trattamento.

Il numero medio di pazienti per CP è pari a 21, ma con un'importante variabilità interregionale e valori più elevati in Lombardia (40) ed in Emilia-Romagna (28, dato riferito all'unico centro accreditato - Policlinico S. Orsola).

I pazienti reclutati in trial clinici su CAR T sono complessivamente 207, pari a poco meno del 40% dei pazienti in trattamento, con una concentrazione in alcune regioni (Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio).

I pazienti in attesa di ricevere il trattamento sono mediamente il 15% di quelli in trattamento⁹. Il Policlinico S. Orsola di Bologna presenta il dato più elevato (più del 50%), dato che può dipendere:

- dalla scelta regionale di un modello centralizzato nella gestione dei pazienti CAR T, con conseguente sovraccarico dell'unico centro accreditato;
- dal fatto che, essendo il Policlinico S. Orsola uno dei primi CP a trattare pazienti CAR T, il processo di *referral* nei confronti di tale centro può essere più consolidato (con una conseguente individuazione più tempestiva di pazienti eleggibili al trattamento) e sono più numerosi i pazienti provenienti da altre regioni.

Purtroppo, non essendo il dato distinto tra pazienti in mobilità infra-regionale ed inter-regionale, non è possibile individuare quale sia il fattore più rilevante. Si osserva tuttavia che la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, il primo grande centro ad avere infuso pazienti CAR T e attivo in Regione Lombardia, dove esiste un modello ad infusione diffusa, i pazienti in attesa sono pari al 5% di quelli infusi.

Infine, si osserva che i pazienti ad oggi in follow-up sono pari al 65% dei pazienti infusi.

⁸ <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>.

⁹ Il Rapporto OsMed riporta una quota dei non infusi sugli eleggibili, pari al 21%.

Tabella 14: Pazienti in trial, in attesa di infusione, infusi, in follow-up

Regione	n° centri	Infusi (a)			Follow-up (b)				Lista di attesa (c)				Trial (d)			
		n°	% su Tot	Media	n°	% su Tot	Media	b/a	n°	% su Tot	Media	(c) / (a) + (c)	n°	% su Tot	Media	(d) / (a) + (c)
Calabria	1	8	2%	8	7	2%	7	88%	3	4%	3	27%	0	0%	0	0%
Emilia R	1	28	6%	28	21	7%	21	75%	30	35%	30	52%	23	11%	23	45%
Friuli VG	1	5	1%	5	4	1%	4	80%	1	1%	1	17%	0	0%	0	0%
Lazio	3	53	11%	18	30	10%	10	57%	8	9%	3	13%	89	43%	30	63%
Liguria	1	19	4%	19	13	4%	13	68%	7	8%	7	27%	0	0%	0	0%
Lombardia	7	283	60%	40	156	53%	22	55%	22	26%	3	7%	92	44%	13	25%
Piemonte	3	17	4%	6	13	4%	4	76%	4	5%	1	19%	3	1%	1	15%
Sicilia	2	17	4%	9	17	6%	9	100%	5	6%	3	23%	0	0%	0	0%
Toscana	1	12	3%	12	11	4%	11	92%	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Umbria	1	18	4%	18	13	4%	13	72%	3	4%	3	14%	0	0%	0	0%
Veneto	1	12	3%	12	8	3%	8	67%	2	2%	2	14%	0	0%	0	0%
Totale	22	472	100%	21	293	100%	13	62%	85	100%	4	15%	207	100%	9	37%

Cronologia del primo trattamento

ago-16	Fondazione Monza & Brianza per bambino e sua mamma
nov-17	Fondazione IRCCS INT, Milano
lug-19	AOU Policlinico S. Orsola, Bologna
lug-19	Policlinico Umberto I, Roma
ago-19	ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
set-19	Policlinico A.Gemelli, Roma
nov-19	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
nov-19	IRCCS Humanitas, Milano
mag-20	Ospedale di Vicenza Azienda Ulss 8 Berica
mag-20	ASST GOM Niguarda, Milano
giu-20	AO GOM, Reggio Calabria
set-20	AOU Careggi, Firenze
set-20	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia
ott-20	IRCCS Policlinico San Martino, Genova
nov-20	AOU Città della Salute e della Scienza PO Regina Margherita, Torino
gen-21	AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino
gen-21	Istituto Oncologico La Maddalena, Palermo
apr-21	ASST Spedali Civili di Brescia
lug-21	AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria
ott-21	PO Santa Maria della Misericordia, Udine
ott-21	AO OR Villa Sofia Cervello, Palermo
mag-22	IRCCS HSR, Milano

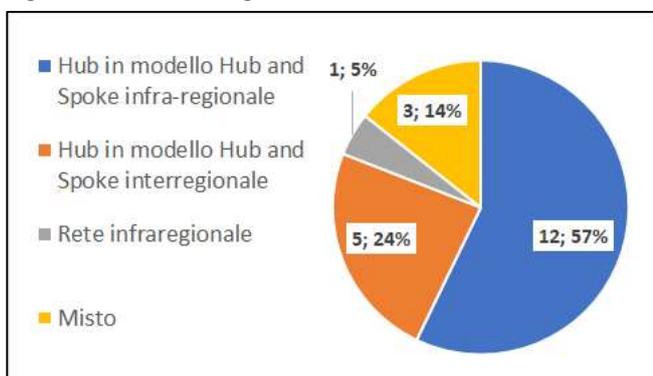
Il modello di gestione della rete, la struttura organizzativa e l'assetto tecnico

Con riferimento al modello di gestione della rete dei centri, il 57% dei CP attivi dichiara di essere "centro Hub" nel rispettivo modello organizzativo regionale, mentre il 24% dichiara di essere "centro Hub" in un modello interregionale. Solo il 5% specifica di essere parte di un sistema a rete infra-regionale (Figura 8).

In termini generali, le risposte fornite sono molto omogenee e riflettono, con la sola eccezione di regioni mono Hub (Emilia Romagna, Umbria), un sistema multi Hub con la tendenza ad individuare centri "di riferimento" per aree territoriali che, in quanto dotate di requisiti, qualificazione ed *expertise*, divengono di fatto centri Hub su cui indirizzare i pazienti eleggibili. Tale disegno può essere riconosciuto a livello di CP in quanto formalmente identificato, anche se diversamente categorizzato: ad esempio, i due CP rispondenti in Sicilia - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello e Istituto Oncologico La Maddalena - hanno dichiarato,

rispettivamente, la presenza, di un modello Hub & Spoke e a rete infra-regionale. Nella seconda azienda sanitaria il responder ha poi specificato la collaborazione con il CP di tutti i Centri Ematologici Siciliani non attivi per terapia CAR T, indicando quindi un modello più Hub & Spoke che a rete. In altri casi (ad esempio, in Regione Lombardia) due CP hanno indicato che non esiste un modello formalmente implementato, altri hanno indicato la prassi *de facto* di gestione del processo di *referral* ai CP. Infine, è interessante osservare come diversi CP dichiarano di essere parte di un modello interregionale, con indicazione, da parte dei centri *Hub* appartenenti alla stessa regione, di diverse regioni di provenienza dei pazienti. Tali CP specificano che, ad oggi, è in corso e non ancora ufficializzata, la negoziazione di accordi con le regioni limitrofe per costruire un “modello interregionale” definendo le modalità per l’invio dei pazienti da centri satellite a centri Hub.

Figura 8: Modelli di gestione della rete CAR T



Sotto il profilo organizzativo interno, sono state raccolte alcune evidenze sulla struttura organizzativa e sull’assetto tecnico.

La responsabilità dell’attività CAR T è nel 50% dei casi affidata a clinici ematologi, nel 32% ai responsabili di attività di trapianti e nel restante 18% da diversi soggetti (team di clinici / altre figure caratterizzate dalla specificità dei pazienti trattati - pediatra e responsabile dell’oncoematologia pediatrica). Non esiste una coincidenza tra unità operativa di afferenza e responsabilità: da una parte esistono casi di responsabilità di CAR T, associate nella struttura organizzativa ad unità operative di ematologia / oncoematologia, affidata a direttori di programmi trapianti; dall’altra sono presenti unità operative ‘miste’ (ematologia e trapianti) in cui la responsabilità è affidata a ematologi (Figura 9).

Figura 9: Figura responsabile dell'attività CAR T



La responsabilità della *Chain of Custody* è dell'ematologo nel 47% dei casi e del responsabile laboratorio / dirigente biologo nel 46% dei casi (solo in un'azienda tale responsabilità è in capo al direttore del Programma Trapianti). In generale, quando la responsabilità dell'attività CAR T è in capo all'ematologo, la stessa è estesa alla *Chain of Custody* (Figura 10).

Figura 10: Soggetto responsabile della Chain of Custody



La composizione del CAR T Team (Tabella 15) risulta coerente con le figure richieste da AIFA per l'erogazione delle terapie in oggetto, ma volto variabile da azienda a azienda. Questo può essere legato al diverso numero di pazienti in carico o alla diversa stima del personale impegnato FTE:

- complessivamente, il CAR T Team è composto da 26 persone FTE;
- di queste, il numero medio FTE di clinici, infermieri e farmacisti è, rispettivamente, pari a 15,6 (60% del team), 6,6 (25%) e 2 (8%);
- sono presenti poi altre figure professionali, per un totale di 4 FTE (15%), rappresentate in prevalenza da biologi, infettivologi e personale amministrativo;
- sono attivi su CAR T in tutti i CP, oltre a infermieri e farmacisti, gli ematologi (5,4 FTE), i medici di terapia intensiva (2,5), i medici trasfusionisti (2). Altre due figure cliniche coinvolte quasi sempre in CAR T Unit sono il medico responsabile della crio-conservazione delle cellule ed il neurologo.

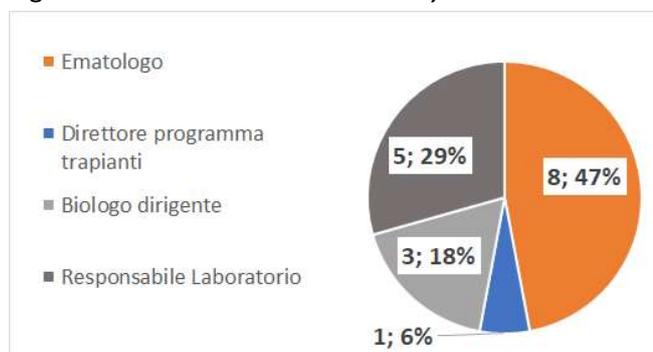
Tabella 15: Personale attivo su CAR T Full Time Equivalent*

Figura professionale presente (FTE)	N° medio	Min	Max	% Centri
Ematologo	5,4	1	10	100%
Medico TI	2,5	0,5	5	100%
Medico Trasfusionista	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	-

* FTE = Full Time Equivalent. Come sopra specificato, dal calcolo sono stati esclusi la AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria e l'AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino. Non è stato considerato neanche il dato della Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma, in quanto il personale risulta molto limitato (*outlier* rispetto agli altri centri).

Sotto il profilo dell'assetto tecnico, la survey ha indagato la presenza di una *Cell Factory* e di posti letto dedicati in terapia intensiva. Solo il 30% dei CP ha una *Cell Factory* attivata (di cui il 17% internamente ed il 13% in convenzione) (Figura 11).

Figura 11: Attivazione di *Cell Factory*



L'attivazione non è strettamente correlata al numero di pazienti trattati con CAR T, ma alla realizzazione di programmi di produzione di terapie geniche non commerciali. I CP con posti letto dedicati in terapia intensiva sono il 50% circa dei CP rispondenti, con un numero medio di 1,2 posti letto per CP. Anche per i posti letto non si è rilevata una corrispondenza stretta tra pazienti in trattamento e posti letto specificamente dedicati in terapia intensiva. La presenza di posti letto dedicati è stata riscontrata sia in CP con alto numero di pazienti trattati (ad esempio, IRCCS Humanitas di Milano e Policlinico Umberto I di Roma) sia in CP con minore accesso di pazienti (Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine), così come centri

ad alta numerosità di pazienti trattati non hanno posti letto dedicati in terapia intensiva (ad esempio, Fondazione IRCCS istituto Nazionale Tumori di Milano).

Gli indicatori di monitoraggio

Tutte le CAR T ad oggi approvate e rimborsate dal SSN prevedono l'uso di registri e la compilazione delle relative schede paziente (registrazione, eleggibilità e dati clinici, richiesta farmaco, dispensazione farmaco, rivalutazione, fine trattamento).

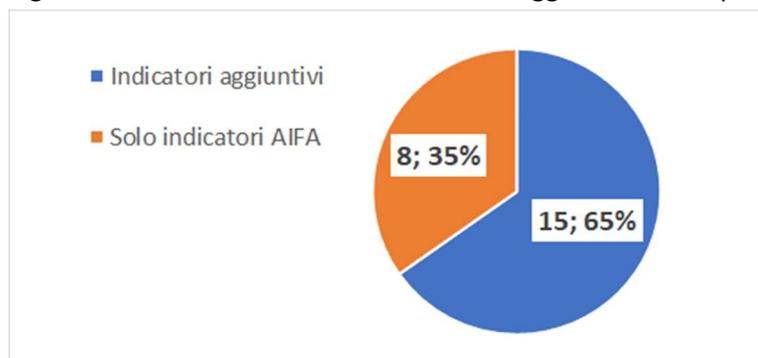
Con riferimento alla scheda di rivalutazione, oltre a richiedere le eventuali cause di mancata infusione e le condizioni che hanno eventualmente ritardato o non consentito la somministrazione, viene richiesto:

- l'eventuale somministrazione di terapia *bridge*;
- lo stato di salute del paziente (remissione completa, remissione parziale, malattia stabile, progressione, recidiva dopo remissione completa, decesso e relativa causa);
- l'eventuale somministrazione di altri trattamenti post infusione;
- le reazioni avverse.

Dalla nostra survey emerge come nel 65% dei CP vengano raccolti indicatori integrativi rispetto a quelli istituzionalmente previsti (Figura 12). Si tratta di indicatori di:

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

Figura 12: Raccolta di indicatori di monitoraggio ulteriori rispetto alle schede Aifa



Sintesi e discussione delle evidenze emerse

Il presente documento rappresenta, come sopra specificato, il report finale del progetto “Valutazione di impatto organizzativo e di costo dei Centri CAR T”.

La survey nazionale

Il primo output del progetto di ricerca è una *survey*, finalizzata a ricostruire un quadro complessivo a livello nazionale dello *status* regolatorio, organizzativo, di offerta ed attività delle CAR T Unit. La raccolta dati è avvenuta sulla base di un questionario strutturato e somministrato ai centri autorizzati a livello regionale per la somministrazione di CAR T (ma non necessariamente qualificati dalle aziende) alla data di giugno 2021. I dati sono stati integrati ed aggiornati fino a giugno 2022, ma sempre con riferimento al *panel* individuato a giugno 2021, *panel* che non riflette tutti i centri accreditati (e qualificati) al momento della redazione del report, considerando anche l’uscita di una nuova CAR T (Tecartus). I CP rispondenti sono stati 29 (di cui 23 attivi) su 44.

Per quanto la fotografia riportata sia per definizione soggetta ad una evoluzione nel tempo, dalla survey emergono diversi dati interessanti che solo parzialmente vengono catturati da fonti informative diverse (ad esempio, dal Rapporto sull’impiego dei medicinali di AIFA) e che possono essere così sintetizzati:

- i pazienti in trattamento con CAR T a giugno 2022 sono 472 (21 in media per CP), concentrati in Lombardia (60%) e Lazio (11%); i pazienti in follow-up sono pari al 65% dei pazienti infusi; i pazienti reclutati in trial clinici su CAR T sono poco meno del 40% dei pazienti in trattamento; i pazienti in attesa di ricevere il trattamento sono mediamente il 15% di quelli in trattamento;
- la responsabilità dell’attività CAR T è, nel 50% dei casi affidata a clinici ematologi, nel 32% ai responsabili di attività di trapianti e nel restante 18% da diversi soggetti; la composizione del CAR T Team è coerente con le figure richieste da AIFA per l’erogazione delle terapie CAR T, ma volto variabile da azienda a azienda. In media il CAR T Team è composto da 26 persone FTE (60% clinici, 25% infermieri, 8% farmacisti, 7% altri);
- il 30% dei CP ha una *Cell Factory* attivata (di cui il 17% internamente ed il 13% in convenzione). L’attivazione non è correlata al numero di pazienti trattati con CAR T, ma alla realizzazione di programmi di produzione di terapie geniche non commerciali;
- I CP con posti letto dedicati in terapia intensiva sono il 50% circa dei CP rispondenti, con un numero medio di 1,2 posti letto per CP;
- nel 65% dei CP vengono raccolti indicatori integrativi rispetto a quelli istituzionalmente previsti dalla scheda di follow-up dei registri. Tali indicatori riguardano misure di esito / progressione (ad esempio, sopravvivenza libera da malattia) e di processo (ad esempio, pazienti trattati rispetto a pazienti eleggibili; tempo tra indicazione alla leucoferesi e ricevimento della CAR T; tempo tra ricevimento delle CAR T ed infusione delle CAR T).



Lo studio sperimentale

I risultati più rilevanti dello studio derivano dall'analisi sperimentale condotta nei due CP: Policlinico di Sant'Orsola; AOU Careggi.

Tale analisi è stata finalizzata ad analizzare il modello organizzativo, l'impegno economico per l'attivazione della CAR T Unit, il percorso effettivo dei pazienti fino alla fase di follow-up ed i relativi costi sostenuti dai due CP.

Le analisi effettuate nei due CP mostrano importanti differenze rispetto:

- alle risorse stimate per lo *start up* dell'attività;
- al modello organizzativo adottato, per quanto i due CP risultano essere di fatto i soli centri di erogazione a livello regionale (per i soli pazienti adulti nel caso di AOU Careggi);
- alla gestione effettiva del percorso (ad esempio *follow-up* differentemente allocato tra centro di erogazione - Hub e centro di *referral* - Spoke);
- al *setting* assistenziale, in cui percorso viene gestito, con riferimento in particolare alla fase di pre-ricovero e *follow-up*.

A queste differenze si aggiungono:

- una diversa composizione del mix dei profili professionali utilizzati e, conseguentemente, dei costi unitari del personale associato alle diverse attività implicate;
- differenze nei sistemi di contabilità analitica rispetto all'entità dei costi generali che vengono ribaltati su base aspecifica (pro-quota).

Per questo motivo, i dati emersi dall'analisi non sono confrontabili e devono essere letti come riferiti a due casi specifici, e, a maggior ragione, non possono essere estrapolati per fornire un quadro complessivo a livello nazionale dei costi di attivazione e gestione di una CAR T Unit.

Il report contiene una dettagliata descrizione del percorso dei pazienti CAR T, dall'individuazione come pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento al *follow-up*, e della metodologia di analisi dei costi.

Con riferimento al metodo di raccolta dati, si è distinto tra attività non tariffabili (avvio della CAR T Unit; attività non specificamente riconducibili al singolo paziente, come il coordinamento, l'aggiornamento delle SOP (*Standard Operating Procedure*) e della *Check List*, la gestione degli *audit* per la *Quality Assurance*; prestazioni erogate al singolo paziente ma non tariffabili) e attività tariffabili (prestazioni ambulatoriali e di ricovero). Per le prestazioni non tariffabili, il costo è stato stimato in base ad un approccio *activity-based* (ABC) che prevede:

- una ricostruzione analitica delle risorse (consumo e valorizzazione economica) dedicate alle diverse attività in cui si articolano le fasi di start-up e gestione del percorso del paziente;

- ed il successivo ribaltamento pro-quota dei costi generali di azienda ai fini di una stima del costo pieno per tali attività.

Nello specifico, la stima dei tempi dedicati alle diverse attività è stata effettuata dal coordinatore della CAR T Unit, non essendo possibile applicare un approccio time-motion ed essendo soggetta ad una forte variabilità la risposta degli operatori a eventuali questionari strutturati. La valorizzazione economica del tempo dedicato dal personale alle diverse attività è avvenuta sulla base del costo pieno aziendale (costo aziendale, inclusivo degli oneri sociali e dei costi generali ribaltati pro-quota, per unità di tempo e per profilo professionale). Per le prestazioni tariffabili la valorizzazione economica è stata effettuata a tariffa. Per il Policlinico S. Orsola è stata anche realizzata una stima dei costi per episodio di ricovero, confrontati poi con la tariffa corrispondente.

Con riferimento ai costi di avvio, il dato più significativo proviene dall'AOU Careggi, che ha stimato in 1,31 milioni di Euro tali costi in tre anni di attività (2019-2021). Le attività di *Quality Assurance* (2019-2020), necessarie per la qualificazione da parte delle imprese, la stesura di SOP, Protocolli e *Check List* (2019) e l'attività di formazione interna e della rete dei centri *Spoke* (2019-2021) hanno rappresentato, rispettivamente, il 77%, 17% e 6% dei costi complessivi di *start-up*. I costi di avvio si riferiscono al solo costo del personale (e dei costi generali aziendali ribaltati pro-quota su tali costi). L'entità dell'impegno economico per l'attività di *start-up* al Policlinico S. Orsola è più modesta e la distribuzione delle risorse maggiormente concentrata sulla stesura del materiale documentale.

Come sopra specificato i costi associati alla gestione del percorso del paziente riguardano attività del CAR T Team trasversali rispetto ai pazienti ed attività riferibili specificatamente al percorso di ciascun paziente. Tali attività includono, come sopra specificato, prestazioni tariffabili e non. Le prime riguardano soprattutto le fasi iniziali del percorso (segnalazione dei pazienti eleggibili e loro valutazione per conferma eleggibilità). Le seconde, valorizzate a tariffa, hanno per oggetto le fasi di preparazione pre-ricovero, ricovero e *follow-up*, con un periodo coperto di rilevazione di un anno per AOU Careggi e quattro mesi per il Policlinico S. Orsola. Non sono inclusi, i costi delle CAR T, essendo tale analisi focalizzata su impatto organizzativo e relativi costi.

I pazienti per i quali sono state raccolte retrospettivamente tutte le informazioni specifiche sono 59 e 27, rispettivamente per il Policlinico S. Orsola e l'AOU 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 quarto mese di *follow-up* (21 e 11 pazienti, rispettivamente). Ad un anno di *follow-up* il 19% dei pazienti gestiti da AOU Careggi (5 pazienti) sono sopravvissuti.

Il costo medio per paziente segnalato come eleggibile al trattamento è pari a 48.093€ e 57.112€, rispettivamente per il Policlinico S. Orsola e l'AOU Careggi, mentre il costo di gestione medio per un paziente sopravvissuto a quattro mesi ed un anno di *follow-up* è risultato rispettivamente pari 96.033€ e 106.061€.

La quota di attività per la quale non è riconosciuta una remunerazione a tariffa è piuttosto elevata per l'AOU Careggi e pari al 43%, se si considerano i costi complessivi di gestione dei percorsi dei pazienti, e al 23%, se si guarda al costo di un paziente sopravvissuto ad un anno di follow-up. Sul dato pesa soprattutto l'attività generale non riferibile specificamente ai singoli pazienti, pari all'84% dei costi associati ad attività non tariffabili. I dati del Policlinico S. Orsola evidenziano una forte concentrazione dei costi su attività tariffabili (93% dei costi medi riferiti ai pazienti valutati come eleggibili).

La distribuzione dei costi associati in modo specifico ai singoli pazienti nelle diverse fasi è invece 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 il Policlinico S. Orsola e AOU Careggi), seguito dalla fase di follow-up (17% e 20%) e della fase di valutazione dell'eleggibilità e preparazione al ricovero (9% in entrambe le aziende sanitarie). Si sottolinea però ancora una volta che i dati, per quanto più omogenei, non sono confrontabili: ad esempio, all'AOU Careggi il ricovero comporta la sola infusione, monitoraggio e gestione delle tossicità immediate; nel Policlinico S. Orsola il ricovero include anche la somministrazione della *bridge therapy*, che, invece, all'AOU Careggi viene gestita in ambulatorio terapeutico.

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 variabile 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. Questa forte variabilità dei costi per episodio di ricovero rende discutibile l'utilizzo del sistema DRG, che presuppone una sostanziale omogeneità dei costi unitari all'interno dello stesso DRG (e differenze statisticamente significative tra i costi unitari riferiti a DRG diversi). L'uso di un meccanismo di finanziamento per funzione potrebbe adattarsi meglio a tale tipo di attività. Tale meccanismo peraltro avrebbe il vantaggio di remunerare i costi che oggi non vengono riconosciuti come prestazione tariffata.

Lo studio ha prodotto non solo evidenze molto rilevanti ed originali, ma ha fornito ai due CP un tool operativo che consentirà loro di aggiornare i dati di impatto organizzativo e costo man mano che nuovi pazienti verranno inseriti nel percorso CAR T. Questo rappresenta uno *step* fondamentale per valutare la futura sostenibilità economica di terapie ad alto impatto organizzativo.

Acronimi

ABC = *Activity Based Costing*

AIC = Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco

ANT = Associazione Nazionale Tumori

AOU = Azienda Ospedaliero-Universitaria

CERGAS = Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale

CNT/CNS = Centro Nazionale Trapianti / Centro Nazionale Sangue

CP = Centri Prescrittori

CVC = Catetere Venoso Centrale

DLCBL = Linfoma a grandi cellule B

DH = Day Hospital

FTE = *Full Time Equivalent*

JACIE = *Joint Accreditation Committee - ISCT & EBMT*

LLA = Leucemia linfoblastica acuta

Centro PET = Centro *Positron Emission Tomography*

PMBCL = Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B

RER = Regione Emilia-Romagna

SODc = Struttura Operativa Dipartimentale complessa

SOP = *Standard Operating Procedure*

SSN/SSR = Servizio Sanitario Nazionale / Regionale

TCMT = Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale

TMO = Trapianto di Midollo Osseo

UO = Unità Operativa

UOC = Unità Operativa Complessa



Allegato 1: Questionario per la Survey Nazionale

Egregio Dottore/essa,

il CERGAS, Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale della SDA Bocconi, sta svolgendo un progetto di ricerca, con il supporto incondizionato di Gilead, finalizzato (i) a fotografare lo stato dell'arte delle CAR T Unit attive sul territorio nazionale all'interno dei Centri Prescrittori individuati, ad oggi, dalle singole Regioni sulla base dei criteri definiti da AIFA; (ii) a effettuare una valutazione di impatto organizzativo e di costo su tre Centri selezionati sulla base della dimensione dell'attività.

Lo studio è finalizzato ad individuare, sulla base di dati oggettivi, elementi utili al SSN per la pianificazione delle risorse necessarie a rendere sostenibile l'attività dei Centri, indipendentemente da quanto potrà essere eventualmente erogato in futuro per tramite del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

L'utilizzo delle CAR T nel 2019 ha mostrato un incremento del numero di pazienti trattati in Europa del 650% rispetto al 2017, come dimostra il Report pubblicato su *Bone Marrow Transplantation*, del gruppo Nature, lo scorso febbraio (Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* - 2021).

Tale trend, unitamente al trend crescente di nuove CAR T e nuove indicazioni per quelle esistenti attualmente in attesa dell'autorizzazione all'immissione in commercio, rende urgente la necessità, da parte dei sistemi di tutela della salute, di creare le condizioni per renderle accessibili ad un numero sempre maggiore di pazienti, ed economicamente sostenibili.

In questa fase stiamo svolgendo una prima analisi descrittiva di alcuni elementi che caratterizzano le CAR T Unit accreditate sull'intero territorio nazionale. L'analisi dei siti istituzionali delle Regioni e delle Aziende sanitarie da queste autorizzate, unitamente alla raccolta di dati sul web, non ha purtroppo consentito di recuperare, in quanto non disponibili su tali fonti, alcuni dati essenziali per comporre un quadro esaustivo dello stato dell'arte.

Si tratta di poche informazioni, la cui raccolta dovrebbe richiedere un tempo limitato da parte della persona del Suo Team cui ritenesse di delegare tale compito. Si tratta però di informazioni che per noi sarebbero fondamentali ai fini di questa ricerca.

Di seguito, le informazioni che gentilmente chiediamo di raccogliere. È sufficiente rinviare questa stessa mail con le risposte alle singole domande. Si prega di volerlo rinviare anche incompleto in caso di informazioni non disponibili.

Nel ringraziarLa infinitamente per la collaborazione, le inviamo i nostri più cordiali saluti.

Maria Caterina Cavallo, Claudio Jommi,
CERGAS, Centre for Research on Health and Social Care Management
SDA Bocconi School of Management
Via Sarfatti 10, 20136 Milano.
Email: mariacaterina.cavallo@unibocconi.it
Email: claudio.jommi@unibocconi.it



1. **Patologie trattate con CAR T** (indicare quali nello spazio seguente)

2. **Pazienti in cura con CAR T in commercio:**

Indicare quando è stato trattato il primo paziente: Mese ___ Anno _____

Indicare N° pazienti trattati in totale (dalla data indicata ad oggi) N° _____

Pazienti attualmente in follow-up dopo CAR T N° _____

Pazienti eleggibili in attesa di CAR T in commercio ad oggi N° _____

Pazienti ad oggi reclutati in studi sperimentali con CAR T N° _____

3. **Indicatori di monitoraggio dell'efficacia attivati (se previsti) oltre quelli richiesti dal registro AIFA** (indicare quali nello spazio seguente)

4. **Qualificazione Centro da parte di Aziende titolari AIC** Sì No

5. **Modello organizzativo interaziendale (come viene gestita la relazione del Suo Centro con altri Centri?):**

Hub and Spoke con tutti i Centri in regione

Indicare se il Suo Centro è

Hub

Spoke

Indicare, in caso il Suo Centro sia Spoke, qual è il centro Hub

Hub and Spoke interregionale

Indicare quali Regioni sono coinvolte

Indicare se il Suo Centro è

Hub

Spoke

Indicare, in caso il Suo Centro sia Spoke, qual è il centro Hub

Modello a rete infra-regionale

Indicare quali altri centri sono coinvolti

Modello a rete inter-regionale

Indicare quali altri Regioni sono coinvolte

6. Il Centro dispone di una Cell Factory?

Sì No

7. Ha attivato convenzioni con Cell Factory?

Sì No



8. Atto aziendale di recepimento Delibera Regionale accreditamento Centro Prescrittore:
(indicare quale nello spazio seguente)

9. Team multidisciplinare dedicato CAR T:

Professionisti coinvolti per profilo professionale FTE (full time equivalent, numero di persone equivalenti a tempo pieno)

Ematologo	N° _____
Medico di Medicina Interna	N° _____
Medico di Chirurgia generale	N° _____
Medico di Chirurgia pediatrica	N° _____
Oncologo	N° _____
Medico Trasfusionista	N° _____
Medico laboratorio	N° _____ (Responsabile criopreservazione)
Medico Intensivista/Rianimatore	N° _____
Neurologo	N° _____
Cardiologo	N° _____
Radiologo	N° _____
Personale infermieristico	N° _____
Farmacista	N° _____
Altro (specificare figura professionale)	
_____	N° _____
_____	N° _____
_____	N° _____

Figura professionale con esperienza nella gestione CAR T responsabile del programma terapeutico

(indicare quale nello spazio seguente)

Figura professionale responsabile della Chain of custody prodotto (da Cell factory a paziente)
(indicare quale nello spazio seguente)

10. **Posti letto riservati in Terapia Intensiva**

Sì No

Se sì N° _____



Allegato 2: Quadro dei centri coinvolti nella survey

Regione	Azienda Sanitaria	UO Afferenza	Responsabile UO	Primo contatto diverso da Responsabile UO
Abruzzo	P.O. Santo Spirito, Pescara	Ematologia Clinica	Mauro Di Ianni	Patrizia Accorsi
Calabria	Azienda ospedaliera GOM, Reggio Calabria	Centro Unico Regionale Trapianti di Cellule Staminali e Terapie Cellulari "A. Neri"	Massimo Martino	no
Campania	Fondazione G. Pascale IRCCS, Napoli	Ematologia Oncologia	Antonio Pinto	no
Campania	AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	Ematologia e Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche	Carmine Selleri	no
Campania	AOU Federico II, Napoli	Trapianto Midollo osseo e Cellule Staminali emopoietiche	Fabrizio Pane	no
Campania	AORN Santobono-Pausillipon, Napoli	Oncoematologia Pediatrica	Giuseppe Menna	no
Campania	AORN Cardarelli, Napoli	Oncoematologia	Feliccetto Ferrara	no
Campania	AORN S.G. Moscati, Avellino	Ematologia e Trapianto	Antonio Maria Risitano	no
Emilia R	AOU Policlinico S. Orsola, Bologna	Ematologia e Oncologia Medica	Pierluigi Zinzani	no
Friuli VG	PO Santa Maria della Misericordia, Udine	Clinica Ematologica, Centro Trapianti e Terapie cellulari	Renato Fanin	no
Friuli VG	IRCCS Burlo Garofalo, Trieste	Oncoematologia	Marco Rabusin	no
Lazio	Policlinico A. Gemelli, Roma	Ematologia e Trapianto di cellule staminali emopoietiche	Simona Sica	no
Lazio	Policlinico Umberto I, Roma	Ematologia	Maurizio Martelli	no
Lazio	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	Terapia Cellulare e Genica delle Malattie Ematologiche	Franco Locatelli	no
Liguria	IRCCS Policlinico San Martino, Genova	Ematologia Centro Trapianti	Emanuele Angelucci	no
Liguria	IRCCS Istituto Gaslini, Genova	Laboratorio Cellule Staminali post natali e Terapie Cellulari	Marina Podestà	no
Lombardia	ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo	Oncologia ed Ematologia	Alessandro Rambaldi	no
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	Ematologia	Luca Arcaini	no
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	Ematologia	Luca Baldini	no
Lombardia	Istituto Europeo di Oncologia, Milano	Oncoematologia	Corrado Tarella	no
Lombardia	Fondazione IRCCS istituto Nazionale Tumori, Milano	Ematologia e Oncoematologia pediatrica	Paolo Corradini	no
Lombardia	ASST GOM Niguarda, Milano	Ematologia e Oncologia	Roberto Cairoli	no
Lombardia	IRCCS Humanitas, Milano	Oncologia medica ed Ematologia	Armando Santoro	no
Lombardia	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano	Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo e Oncoematologia	Fabio Ciceri	no
Lombardia	ASST Spedali Civili di Brescia	Ematologia e Oncologia Medica	Domenico Russo	Giuseppe Rossi
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	Oncoematologia pediatrica	Marco Zecca	no
Lombardia	ASST Monza	Ematologia e CTA	Carlo Gambacorti Passerini	no
Lombardia	Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma	Clinica Pediatrica	Andrea Biondi	no
Marche	Azienda Ospedali Riuniti di Ancona	Ematologia	Attilio Olivieri	no
Piemonte	AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	Ematologia	Marco Ladetto	no
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza PO Regina Margherita, Torino	Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti	Franca Fagioli	no
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino	Ematologia	Benedetto Bruno	Mario Boccadoro
Puglia	PO SS Annunziata-Moscati, Taranto	Ematologia e Trapianto di Midollo osseo	Patrizio Mazza	no
Sardegna	Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari	Oncologia Medica-Ematologia	Non noto	Emanuele Angelucci
Sicilia	AO OR Villa Sofia Cervello, Palermo	Oncoematologia e manipolazione cellulare	Luca Catagna	Alessandra Santoro
Sicilia	Istituto Oncologico La Maddalena, Palermo	Oncoematologia e TMO	Maurizio Musso	no
Sicilia	AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania	Ematologia Con Trapianto di Midollo Osseo	Francesco Di Raimondo	no
Toscana	AOU Senese, Siena	Centro di Immunoncologia	Michele Maio	no
Toscana	AOU Careggi, Firenze	Terapie cellulari e Medicina trasfusioneale	Riccardo Saccardi	no
Toscana	AOU Meyer, Firenze	Oncologia, Ematologia e Trapianto Cellule Staminali emopoietiche	Claudio Favre	no
Toscana	AOU Pisana, Pisa	Ematologia	Non noto	Mario Petri
Umbria	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia	Ematologia e Trapianto Midollo Osseo	Brunangelo Falini	no
Umbria	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia	Oncoematologia pediatrica e Trapianto del Midollo Osseo	Maurizio Caniglia	no
Veneto	Ospedale di Vicenza Azienda Ulss 8 Berica	Laboratorio di Terapie Cellulari Avanzate	Marco Ruggeri	no

(segue) Allegato 2: Quadro dei centri coinvolti nella survey

Regione	Azienda Sanitaria	Responder	Risposta 2021	Aggiornamento 2022	Risposta 2022	Data ultimo aggiornamento
Abruzzo	P.O. Santo Spirito, Pescara	no	no	-	no	-
Calabria	Azienda ospedaliera GOM, Reggio Calabria	si	si	si	-	03-mag-22
Campania	Fondazione G. Pascale IRCCS, Napoli	no	no	-	no	-
Campania	AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	no	no	-	no	-
Campania	AOU Federico II, Napoli	no	no	-	no	-
Campania	AORN Santobono-Pausillipon, Napoli	no	no	-	no	-
Campania	AORN Cardarelli, Napoli	si	no	-	si	15-giu-22
Campania	AORN S.G. Moscati, Avellino	no	no	-	no	-
Emilia R	AOU Policlinico S. Orsola, Bologna	si	no	-	si	30-giu-22
Friuli VG	PO Santa Maria della Misericordia, Udine	si	si	si	-	14-giu-22
Friuli VG	IRCCS Burlo Garofalo, Trieste	si	si	si	-	14-giu-22
Lazio	Policlinico A. Gemelli, Roma	si	si	si	-	02-mag-22
Lazio	Policlinico Umberto I, Roma	si	no	-	si	16-giu-22
Lazio	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	si	no	-	si	15-giu-22
Liguria	IRCCS Policlinico San Martino, Genova	si	si	si	-	03-mag-22
Liguria	IRCCS Istituto Gaslini, Genova	si	si	no	-	06-lug-21
Lombardia	ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo	si	si	si	-	16-giu-22
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	si	si	no	-	25-giu-21
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	no	no	-	no	-
Lombardia	Istituto Europeo di Oncologia, Milano	si	no	-	si	07-mag-22
Lombardia	Fondazione IRCCS istituto Nazionale Tumori, Milano	si	no	-	si	15-giu-22
Lombardia	ASST GOM Niguarda, Milano	si	no	-	si	15-giu-22
Lombardia	IRCCS Humanitas, Milano	si	no	-	si	17-giu-22
Lombardia	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano	si	no	-	si	14-mag-22
Lombardia	ASST Spedali Civili di Brescia	si	no	-	si	16-giu-22
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	no	no	-	no	-
Lombardia	ASST Monza	no	no	-	no	-
Lombardia	Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma	si	no	-	si	23-giu-22
Marche	Azienda Ospedali Riuniti di Ancona	no	non inviato	-	no	-
Piemonte	AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	si	si	no	-	07-set-21
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza PO Regina Margherita, Torino	si	si	si	-	10-set-21
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino	si	no	-	si	17-giu-22
Puglia	PO SS Annunziata-Moscati, Taranto	no	no	-	no	-
Sardegna	Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari	no	no	-	no	-
Sicilia	AO OR Villa Sofia Cervello, Palermo	si	no	-	si	17-giu-22
Sicilia	Istituto Oncologico La Maddalena, Palermo	si	no	-	si	10-mag-22
Sicilia	AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania	si	si	si	-	14-giu-22
Toscana	AOU Senese, Siena	si	si	si	-	15-giu-22
Toscana	AOU Careggi, Firenze	si	no	-	si	30-giu-22
Toscana	AOU Meyer, Firenze	no	no	-	no	-
Toscana	AOU Pisana, Pisa	no	no	-	no	-
Umbria	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia	si	si	si	-	14-giu-22
Umbria	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia	no	no	-	no	-
Veneto	Ospedale di Vicenza Azienda Ulss 8 Berica	si	si	no	-	04-lug-21

(segue) Allegato 2: Quadro dei centri coinvolti nella survey

Regione	Azienda Sanitaria	Responder diverso da Responsabile UO	CAR-T Attiva	Note compilazione
Abruzzo	P.O. Santo Spirito, Pescara	-	-	-
Calabria	Azienda ospedaliera GOM, Reggio Calabria	no	si	Non indicato il responsabile della Chain of custody
Campania	Fondazione G. Pascale IRCCS, Napoli	-	-	-
Campania	AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	-	-	-
Campania	AOU Federico II, Napoli	-	-	-
Campania	AORN Santobono-Pausillipon, Napoli	-	-	-
Campania	AORN Cardarelli, Napoli	no	no	-
Campania	AORN S.G. Moscati, Avellino	-	-	-
Emilia R	AOU Policlinico S. Orsola, Bologna	Francesca Bonifazi	si	-
Friuli VG	PO Santa Maria della Misericordia, Udine	Francesca Patriarca	si	-
Friuli VG	IRCCS Burlo Garofalo, Trieste	no	si	No pazienti in carico (no qualificazione centro). Non indicato il responsabile della
Lazio	Policlinico A.Gemelli, Roma	Federica Sora	si	Non indicato il responsabile della Chain of custody
Lazio	Policlinico Umberto I, Roma	no	si	-
Lazio	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	no	si	-
Liguria	IRCCS Policlinico San Martino, Genova	no	si	-
Liguria	IRCCS Istituto Gaslini, Genova	no	no (JACIE)	-
Lombardia	ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo	no	si	-
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	no	no	-
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	-	-	-
Lombardia	Istituto Europeo di Oncologia, Milano	no	no	-
Lombardia	Fondazione IRCCS istituto Nazionale Tumori, Milano	no	si	No indicazione su modello organizzativo
Lombardia	ASST GOM Niguarda, Milano	no	si	-
Lombardia	IRCCS Humanitas, Milano	Stefania Bramanti	si	-
Lombardia	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano	no	si	-
Lombardia	ASST Spedali Civili di Brescia	no	si	Non indicato il responsabile della Chain of custody
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	-	-	-
Lombardia	ASST Monza	-	-	-
Lombardia	Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma	no	si	Le statistiche sul personale non sono state incluse nell'analisi in quanto il personale dedicato è molto limitato
Marche	Azienda Ospedali Riuniti di Ancona	-	-	-
Piemonte	AON SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	no	si	Non sono state riportate statistiche di tipo organizzativo (personale, responsabile di UO di afferenza, responsabile di Chain of Custody, indicatori di esito ...)
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza PO Regina Margherita, Torino	no	si	-
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino	no	si	Le statistiche sul personale non sono state incluse nell'analisi in quanto non è stato stimato il personale equivalente a tempo pieno (è stato indicato tutto il personale)
Puglia	PO SS Annunziata-Moscati, Taranto	-	-	-
Sardegna	Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari	-	-	-
Sicilia	AO OR Villa Sofia Cervello, Palermo	no	si	-
Sicilia	Istituto Oncologico La Maddalena, Palermo	Renato Scalone	si	Non indicato il responsabile della Chain of custody
Sicilia	AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania	no	no (JACIE)	-
Toscana	AOU Senese, Siena	Monica Bocchia	no	-
Toscana	AOU Careggi, Firenze	Ilaria Cutini	si	-
Toscana	AOU Meyer, Firenze	-	-	-
Toscana	AOU Pisana, Pisa	-	-	-
Umbria	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia	Vincenzo Maria Perriello	si	-
Umbria	AO Perugia Ospedale S. Maria della Misericordia	-	-	-
Veneto	Ospedale di Vicenza Azienda Ulss 8 Berica	Maria Chiara Tisi	si	-

Allegato 3: Tariffe prestazioni Policlinico S. Orsola

PROTOCOLLO ESAMI 1 - BASALE	Codice	Tar Uni
Esame Emocromocitometrico	90.62.2	4,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.5	8,00 €
Fibrinogeno (attivita')	90.65.1	3,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.5	3,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	3,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
BIOCHIMICA CLINICA		
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €
CLORURO	90.13.3	2,00 €
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE [VES] [SANGUE]	90.82.5	2,00 €
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €
DOSAGGIO CHITOCHINE		
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.70.2	21,60 €
Interleuchina 8	90.70.2	21,60 €
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.70.3	21,60 €
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.70.4	21,60 €
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.70.5	21,60 €
SIEROLOGIA PER HBV		
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTIGENE HBS [HBSAG] QUALITATIVO	91.18.5	6,10 €
EPATITE B [HBV] ANTICORPI ANTI HBC TOTALI [HBCAB] [SIERO/PLASMA]	91.17.5	9,70 €
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBE [HBEAB] [SIERO/PLASMA]		
(Epatite B anticorpi anti E)	91.18.2	10,25 €
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBS [HBSAB] [SIERO/PLASMA]	91.18.3	9,90 €
EPATITE C [HCV] ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA] (epatite C IgG)	91.19.5	9,65 €
VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUANTITATIVA DI HCV RNA . Incluso: estrazione, amplificazione, rilevazione	91.19.4	77,45 €
HIV 1-2 ANTICORPI TOTALI [SIERO/PLASMA]	91.22.4	10,55 €
VIRUS EPATITE B [HBV] ANALISI QUALITATIVA DI HBV DNA. Incluso: estrazione, amplificazione, rilevazione (Nomencl NAZIONALE)	91.17.3	63,40 €
Ab. anti Toxoplasma gondii IgM	91.09.4	8,50 €
Ab. anti Toxoplasma gondii IGG	91.09.4	8,50 €
Ab. anti Treponema pallidum IgG	91.13.2	36,20 €
Ab. anti Treponema pallidum IGM	91.13.3	36,20 €
CVM PCR DNA		
VIRUS EPSTEIN BARR [EBV] ANTICORPI (EA o EBNA o VCA) (E.I.A.)	91.21.1	16,20 €
Ab. anti Citomegalovirus IgG	91.14.1	8,50 €
Ab. anti Citomegalovirus IgM	91.14.3	6,60 €
CVM - DNA (VIRUS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI IBRIDAZIONE NAS (Previa reazione pol.))	91.11.5	63,50 €
Proteina C reattiva (quantitativa) - 6217	90.72.3	5,00 €
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €
PROTEINE ELETTROFORESI [SIERO]	90.38.4	5,00 €
Ferritina (immunometrico)	90.22.3	10,00 €
misura componente monoclonale	90.72.3	4,00 €
Immunoglobuline - IgA,	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - IgG (Ciascuna)	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - o IgM	90.69.4	6,00 €
CD19+ (PAN B), CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+ (PAN T); CD56+CD16+CD3- (90.81.5	18,50 €
PROTOCOLLO ESAMI 1 PLUS		
ECOGRAFIA CARDIACA Ecocardiografia	88.72.1	51,65 €
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA (RER)		608,90 €
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL COLLO, SENZA E CON CONTRASTO TC del collo [ghiandole salivari, tiroide-paratiroidi, faringe,	87.03.8	133,75 €
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA: TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL TORACE, SENZA E CON CONTRASTO TC del torace [polmoni, aorta toracica, trachea, esofago, sterno, coste,	87.41.1	137,90 €
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DELL' ADDOME COMPLETO Non associabile ai codici 87.71, 88.01.1 e 88.01.3	88.01.5	115,15 €
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA: RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO Incluso: relativo distretto vascolare Non associabile a Angio-RM del distretto	88.91.1	222,10 €
TOMOSCINTIGRAFIA CEREBRALE (PET)	92.11.6	1.127,00 €



PROTOCOLLO ESAMI 2 - CONFERMA IDONEITA' LINFOCITOAFERESI	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.62.2	4,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.5	8,00 €
Fibrinogeno (attivita')	90.65.1	3,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	7,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
CD19+ (PAN B), CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD3+ (PAN T); CD56+CD16+CD3- (NK)	90.81.5	18,50 €
PROTOCOLLO ESAMI 2 PLUS		
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA (RER)		608,90 €
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL COLLO, SENZA E CON CONTRASTO	87.03.8	133,75 €
TC del collo [ghiandole salivari, tiroide-paratiroidi, faringe, laringe, esofago cervicale]		
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA: TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL TORACE, SENZA E CON CONTRASTO TC del torace [polmoni, aorta toracica, trachea, esofago, sterno, coste, mediastino]	87.41.1	137,90 €
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DELL' ADDOME COMPLETO Non associabile ai codici 87.71, 88.01.1 e 88.01.3	88.01.5	115,15 €
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA: RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO Incluso: relativo distretto vascolare Non associabile a Angio-RM del distretto vascolare intracranico (88.91.5)	88.91.1	222,10 €
EMOP Biopsia osteo-midollare (B.O.M.)	T.00.03	20,00 €
TECS IIC Singola determinazione diagnostica immunoistochimica	91.47.5	119,00 €
Tipizzazione: PANNELLO DIAGNOSTICO COMPLESSO (>5 ANTICORPI)	T.00.02	200,00 €
TOMOSCINTIGRAFIA CEREBRALE (PET) Studio qualitativo	92.11.6	1.127,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 3 -PRE RICOVERO		
ES. CITOLOGICO MIDOLLO OSSEO PER APPOSIZIONE O STRISCIO	91.39.L	55,00 €
ES. ISTOPATOLOGICO SISTEMA EMPOIETICO - BIOPSIA OSTEO- MIDOLLARE (B.O.M.)	91.47.5	119,00 €
CD19+ (PAN B), CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD3+ (PAN T); CD56+CD16+CD3- (NK)	90.81.5	18,50 €
TECS IIC Singola determinazione diagnostica immunoistochimica	91.47.5	119,00 €
Tipizzazione: PANNELLO DIAGNOSTICO COMPLESSO (>5 ANTICORPI)	T.00.02	200,00 €
NGS per patologie mieloidi: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (BLOCCHI DI CIRCA 400 BP)	91.30.3	156,00 €
NGS per patologie mieloidi::CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI DNA O DI RNA	91.36.1	41,00 €
ESTRAZIONE DI DNA (NUCLEARE O MITOCONDRIALE) DA SANGUE PERIFERICO, TESSUTI, COLTURE CELLULARI, VILLI CORIALI	91.36.5	45,00 €
CARIOTIPO DA METAFASI SPONTANEE DI MIDOLLO OSSEO 1 TECNICA DI BANDEGGIO (RISOLUZIONE NON INFERIORE ALLE 320 BANDE)	91.31.3	111,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 3- PRE LINFODEPLEZIONE		
NGS per patologie mieloidi: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (BLOCCHI DI CIRCA 400 BP)	91.30.3	156,00 €
NGS per patologie mieloidi::CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI DNA O DI RNA	91.36.1	41,00 €
ESTRAZIONE DI DNA (NUCLEARE O MITOCONDRIALE) DA SANGUE PERIFERICO, TESSUTI, COLTURE CELLULARI, VILLI CORIALI	91.36.5	45,00 €
CARIOTIPO DA METAFASI SPONTANEE DI MIDOLLO OSSEO 1 TECNICA DI BANDEGGIO (RISOLUZIONE NON INFERIORE ALLE 320 BANDE)	91.31.3	111,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 3 PRE RICOVERO PLUS		
ECOGRAFIA CARDIACA Ecocardiografia	88.72.1	51,65 €
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA (RER)		608,90 €
TOMOSCINTIGRAFIA CEREBRALE (PET) Studio qualitativo	92.11.6	1.127,00 €

PROTOCOLLO ESAMI LAB 3 - PRE RICOVERO	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €
Fibrinogeno (attivita')	90.65.1	9,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	3,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
BIOCHIMICA CLINICA		
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €
CLORURO	90.13.3	2,00 €
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMASIE [VES] [SANGUE]	90.82.5	2,00 €
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €
DOSAGGIO CHITOCHINE		
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.70.2	21,60 €
interleuchina 8	90.70.2	21,60 €
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.70.3	21,60 €
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.70.4	21,60 €
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.70.5	21,60 €
SIEROLOGIA PER HBV		
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTIGENE HBS [HBSAG] QUALITATIVO [SIERO/PLASMA]	91.18.3	9,90 €
EPATITE B [HBV] ANTICORPI ANTI HBC TOTALI [HBCAB] [SIERO/PLASMA]	91.17.5	9,70 €
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBE [HBEAB] [SIERO/PLASMA] (Epatite B anticorpi anti E)	91.18.2	10,25 €
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBS [HBSAB] [SIERO/PLASMA]	91.18.3	9,90 €
EPATITE C [HCV] ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA] (epatite C IgG)	91.19.5	9,65 €
HIV 1-2 ANTICORPI TOTALI [SIERO/PLASMA]	91.22.4	10,55 €
VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUANTITATIVA DI HCV RNA .	91.19.4	77,45 €
Incluso: estrazione, amplificazione, rilevazione		
Ab. anti Toxoplasma gondii IgM	91.09.4	8,50 €
Ab. anti Toxoplasma gondii IGG	91.09.4	8,50 €
Ab. anti Treponema pallidum IgG	91.13.2	36,20 €
Ab. anti Treponema pallidum IGM	91.13.3	36,20 €
VIRUS EPSTEIN BARR [EBV] ANTICORPI (EA o EBNA o VCA) (E.I.A.)	91.21.1	16,20 €
Ab. anti Citomegalovirus IgG	91.14.1	8,50 €
Ab. anti Citomegalovirus IgM	91.14.3	6,60 €
CVM - DNA (VIRUS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI IBRIDAZIONE NAS (Previa reazione pol.))	91.11.5	63,50 €
Proteina C reattiva (quantitativa)	90.72.3	5,00 €
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €
PROTEINE ELETTROFORESI [SIERO]	90.38.4	6,00 €
Ferritina (immunometrico)	90.22.3	8,00 €
misura componente monoclonale	90.72.3	4,00 €
Immunoglobuline - IgA,	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - IgG (Ciascuna)	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - o IgM	90.69.4	6,00 €
CD19+ (PAN B), CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD3+ (PAN T); CD56+CD16+CD3- (NK)	90.81.5	18,50 €
GRUPPO ABO E FATTORE RH (D) [SANGUE] (Gruppo ABO)	90.65.3	8,00 €
GRUPPO SANGUIGNO ABO/RH II CONTROLLO [SANGUE]	90.65.4	6,00 €
ANTICORPI ANTI ERITROCITARI (TEST DI COOMBS DIRETTO POLISPECIFICO) [SANGUE]	90.58.2	7,00 €
ANTICORPI ANTI ERITROCITI [Test di Coombs indiretto]	90.49.3	10,00 €
ESAME CULTURALE CAMPIONI BIOLOGICI DIVERSI Ricerca completa microrganismi e lieviti patogeni	90.93.3	7,65 €



PROTOCOLLO ESAMI 4 FOLLOW-UP	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €
Fibrinogeno (attività)	90.65.1	9,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	3,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attività, INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
BIOCHIMICA CLINICA		
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €
CLORURO	90.13.3	2,00 €
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE [VES] [SANGUE]	90.82.5	2,00 €
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €
DOSAGGIO CHITOCHINE		
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.70.2	21,60 €
interleuchina 8	90.70.2	21,60 €
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.70.3	21,60 €
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.70.4	21,60 €
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.70.5	21,60 €
PCR CMV DNA		
EBV DNA (VIRUS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI IBRIDAZIONE NAS (Previa reazione pol.)	91.11.5	63,50 €
HHV6 DNA (VIRUS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI IBRIDAZIONE NAS (Previa reazione pol.)	91.11.5	63,50 €
Adenovirus DNA (VIRUS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI IBRIDAZIONE NAS (Previa reazione pol.)	91.11.5	63,50 €
(VIRUS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI IBRIDAZIONE NAS (Previa reazione pol.)	91.11.5	63,50 €
Proteina C reattiva (quantitativa) - 6217	90.72.3	4,00 €
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €
CD19+ (PAN B), CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD3+ (PAN T); CD56+CD16+CD3- (NK)	90.81.5	18,50 €
PROTOCOLLO ESAMI 4 PLUS		
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA (RER)		608,90 €
TOMOSCINTIGRAFIA CEREBRALE (PET)	92.11.6	1.127,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 5		
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €
PROTEINE ELETTROFORESI [SIERO]	90.38.4	6,00 €
misura componente monoclonale	90.72.3	4,00 €
Immunoglobuline - IgA,	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - IgG (Ciascuna)	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - o IgM	90.69.4	6,00 €
CD19+ (PAN B), CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD3+ (PAN T); CD56+CD16+CD3- (NK)	90.81.5	18,50 €
PROTOCOLLO ESAMI 5 PLUS		
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA (RER)		608,90 €
TOMOSCINTIGRAFIA CEREBRALE (PET) Studio qualitativo	92.11.6	1.127,00 €



Allegato 4: Tariffe prestazioni AOU Careggi

PROTOCOLLO ESAMI 1 - BASALE	Codice	Tar Uni	TotTar
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €	5
TEST COAGULAZIONE			-
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €	9
Fibrinogeno (attivita')	90.65.1	3,00 €	3
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	7,00 €	7
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	4,00 €	4
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €	3
BIOCHIMICA CLINICA			-
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €	2
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €	2
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €	2
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €	2
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €	2
CLORURO	90.13.3	2,00 €	2
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €	2
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €	2
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE [VES] [SANGU	90.82.5	2,00 €	2
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €	2
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €	2
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €	1
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €	2
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €	2
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €	3
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €	2
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €	2
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €	2
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €	2
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €	2
DOSAGGIO CHITOCINE			-
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.81.5	18,00 €	18
Interleuchina 8	PK1595	20,00 €	20
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.69.7	20,00 €	20
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.69.8	20,00 €	20
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.81.5	18,00 €	18
SIEROLOGIA PER HBV			-
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTIGENE HBS [HBSAG] QUALITATIV	91.18.3	10,00 €	10
EPATITE B [HBV] ANTICORPI ANTI HBC TOTALI [HBCAB] [SIE	91.17.5	9,00 €	9
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBE [HBEAB] [SIE	91.18.2	10,00 €	10
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBS [HBSAB] [SIE	91.18.3	10,00 €	10
EPATITE C [HCV] ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA] (epatitie C	91.19.5	9,00 €	9
EPATITE C [HCV] RNA-PCR QUALI/QUANTITATIVA [SANGUE]	91.11.6	80,00 €	80
HIV 1-2 ANTICORPI TOTALI [SIERO/PLASMA]	91.22.4	9,00 €	9
EPATITE B [HBV] DNA-PCR QUALI/QUANTITATIVA [SIERO/PL	91.11.6	80,00 €	80
TOXOPLASMA ANTICORPI IGM [SIERO/PLASMA]	91.06.8	10,00 €	10
TOXOPLASMA ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA] (toxoplasma I	91.06.8	10,00 €	10
TREPONEMA PALLIDUM [LUE] ANTICORPI IGG [SIERO/PLASM	91.06.8	10,00 €	10
TREPONEMA PALLIDUM [LUE] ANTICORPI IGM [SIERO/PLAS	91.06.8	10,00 €	10
EPSTEIN BARR VIRUS [EBV] IGM IGG	91.11.6	80,00 €	80
CYTOMEGALOVIRUS [CMV] IGM IGG	91.11.6	80,00 €	80
Proteina C reattiva (quantitativa) - 6217	90.72.3	4,00 €	4
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €	2
PROTEINE ELETTROFORESI [SIERO]	90.38.4	6,00 €	6
Ferritina (immunometrico)	90.22.3	8,00 €	8
misura componente monoclonale	90.72.3	4,00 €	4
Immunoglobuline - IgA,	90.69.4	6,00 €	6
Immunoglobuline - IgG (Ciascuna)	90.69.4	6,00 €	6
Immunoglobuline - o IgM	90.69.4	6,00 €	6
TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA REFLEX TEST PER PATOLOGIE LI	91.56.2	260,00 €	260

PROTOCOLLO ESAMI 2 - CONFERMA IDONEITA' LINFOCITOAFERESI	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €
Fibrinogeno (attivita')	90.65.1	3,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	7,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €



PROTOCOLLO ESAMI 3 - PRE LINFODEPLEZIONE	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €
Fibrinogeno (attivita')	90.65.1	3,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	7,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
BIOCHIMICA CLINICA		
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €
CLORURO	90.13.3	2,00 €
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE [VES] [SANGUE]	90.82.5	2,00 €
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €
DOSAGGIO CHITOCHINE		
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.81.5	18,00 €
interleuchina 8	PK1595	20,00 €
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.69.7	20,00 €
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.69.8	20,00 €
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.81.5	18,00 €
SIEROLOGIA PER HBV		
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTIGENE HBS [HBSAG] QUALITATIVO	91.18.3	10,00 €
EPATITE B [HBV] ANTICORPI ANTI HBC TOTALI [HBCAB] [SIER]	91.17.5	9,00 €
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBE [HBEAB] [SIER]	91.18.2	10,00 €
EPATITE B VIRUS [HBV] ANTICORPI ANTI HBS [HBSAB] [SIER]	91.18.3	10,00 €
EPATITE C [HCV] ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA] (epatitis C)	91.19.5	9,00 €
HIV 1-2 ANTICORPI TOTALI [SIERO/PLASMA]	91.22.4	9,00 €
TOXOPLASMA ANTICORPI IGM [SIERO/PLASMA]	91.06.8	10,00 €
TOXOPLASMA ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA] (toxoplasma)	91.06.8	10,00 €
TREPONEMA PALLIDUM [LUE] ANTICORPI IGG [SIERO/PLASMA]	91.06.8	10,00 €
TREPONEMA PALLIDUM [LUE] ANTICORPI IGM [SIERO/PLASMA]	91.06.8	10,00 €
EPSTEIN BARR VIRUS [EBV] IGM IGG	91.11.6	80,00 €
CYTOMEGALOVIRUS [CMV] IGM IGG	91.11.6	80,00 €
Proteina C reattiva (quantitativa) - 6217	90.72.3	4,00 €
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €
PROTEINE ELETTROFORESI [SIERO]	90.38.4	6,00 €
Ferritina (immunometrico)	90.22.3	8,00 €
misura componente monoclonale	90.72.3	4,00 €
Immunoglobuline - IgA,	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - IgG (Ciascuna)	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - o IgM	90.69.4	6,00 €
TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA REFLEX TEST PER PATOLOGIE LINFOCITARIE	91.56.2	260,00 €
GRUPPO ABO E FATTORE RH (D) [SANGUE] (Gruppo ABO)	90.65.3	8,00 €
GRUPPO SANGUIGNO ABO/RH II CONTROLLO [SANGUE]	90.65.4	6,00 €
ANTICORPI ANTI ERITROCITARI (TEST DI COOMBS DIRETTO)	90.58.2	7,00 €
ANTICORPI ANTI ERITROCITI [Test di Coombs indiretto]	90.49.3	8,00 €
RICERCA BATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI TAMPOXAN	90.93.3	12,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 3 -PRE LINFODEPLEZIONE		
ES. CITOLOGICO MIDOLLO OSSEO PER APPOSIZIONE O STRISCIO	91.39.1	55,00 €
ESAME DEL MIDOLLO OSSEO PER APPOSIZIONE E/O STRISCIO	90.63.3	21,00 €
TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA REFLEX TEST PER LEUCEMIA ACUTE	91.56.9	260,00 €
TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA REFLEX TEST PER MIELODISPLASIA	91.56.6	310,00 €
TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA REFLEX TEST PER PATOLOGIE LINFOCITARIE	91.56.2	260,00 €
ES. ISTOPATOLOGICO SISTEMA EMOPOIETICO - BIOPSIA OSTEO-MIDOLLO	91.41.J	155,00 €
BIOPSIA [AGOBIOPSIA] DEL MIDOLLO OSSEO	41.31	35,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 3- PRE LINFODEPLEZIONE		
NGS per patologie mieloidi: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA METILATI	91.30.3	156,00 €
NGS per patologie mieloidi: CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI DNA	91.36.1	41,00 €
ESTRAZIONE DI DNA (NUCLEARE O MITOCONDRIALE) DA SANGUE	91.36.5	45,00 €
CARIOTIPO DA METAFASI SPONTANEE DI MIDOLLO OSSEO	91.31.3	111,00 €
PROTOCOLLO ESAMI 5- PRELINFODEPLEZIONE TOTALE		353,00 €



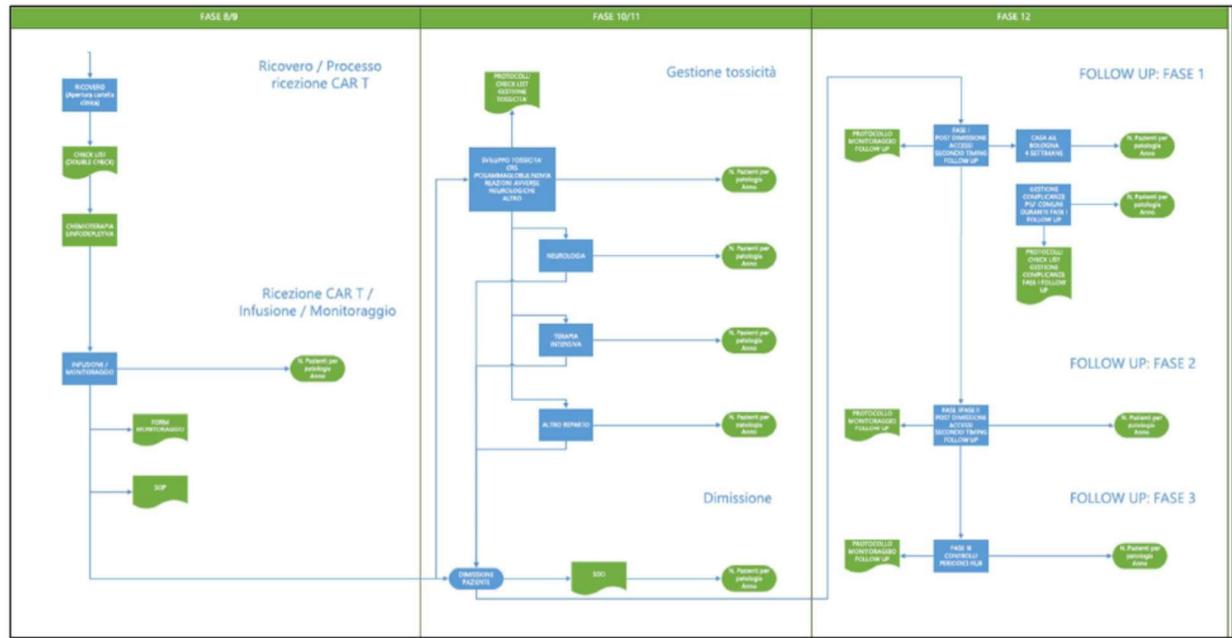
PROTOCOLLO ESAMI 4 FOLLOW-UP 30 GG	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €
Fibrinogeno (attività)	90.65.1	3,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]	90.57.6	7,00 €
Tempo protrombina (PT) / Quick, attività, INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
BIOCHIMICA CLINICA		
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €
CLORURO	90.13.3	2,00 €
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE [VES] [SANGUE]	90.82.5	2,00 €
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €
DOSAGGIO CHITOCHINE		
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.81.5	18,00 €
Interleuchina 8	PK1595	20,00 €
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.69.7	20,00 €
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.69.8	20,00 €
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.81.5	18,00 €
PCR CMV DNA		
EBV DNA-PCR QUALI/QUANTITATIVA [SIERO/PLASMA]	91.11.6	80,00 €
HHV TIPO 6 DNA-PCR QUALI/QUANTITATIVA [SIERO/PLASMA]	91.11.6	80,00 €
ADENOVIRUS [ADV] DNA-PCR QUALI/QUANTITATIVA [SANGUE]	91.11.6	80,00 €
TOXOPLASMA DNA-PCR QUALI/QUANTITATIVA [SANGUE]	91.11.6	80,00 €
Proteina C reattiva (quantitativa) - 6217	90.72.3	4,00 €
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €

PROTOCOLLO ESAMI 5 PLUS	Codice	Tar Uni
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €
PROTEINE ELETTROFORESI [SIERO]	90.38.4	6,00 €
misura componente monoclonale	90.72.3	4,00 €
Immunoglobuline - IgA,	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - IgG (Ciascuna)	90.69.4	6,00 €
Immunoglobuline - o IgM	90.69.4	6,00 €
TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA REFLEX TEST PER PATOLOGIE LINFOPROLIFERATIVE B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, KAPPA, LAMBDA, CD19,CD20,CD5,CD10,CD23,CD200,CD45,CD38 COMPRESO EVENTUALE APPROFONDIMENTO)	91.56.2	260,00 €
TC TOTAL BODY PER STADIAZIONE ONCOLOGICA		626,00 €
PET CEREBRALE DI METABOLISMO GLUCIDICO -FDG		850,00 €

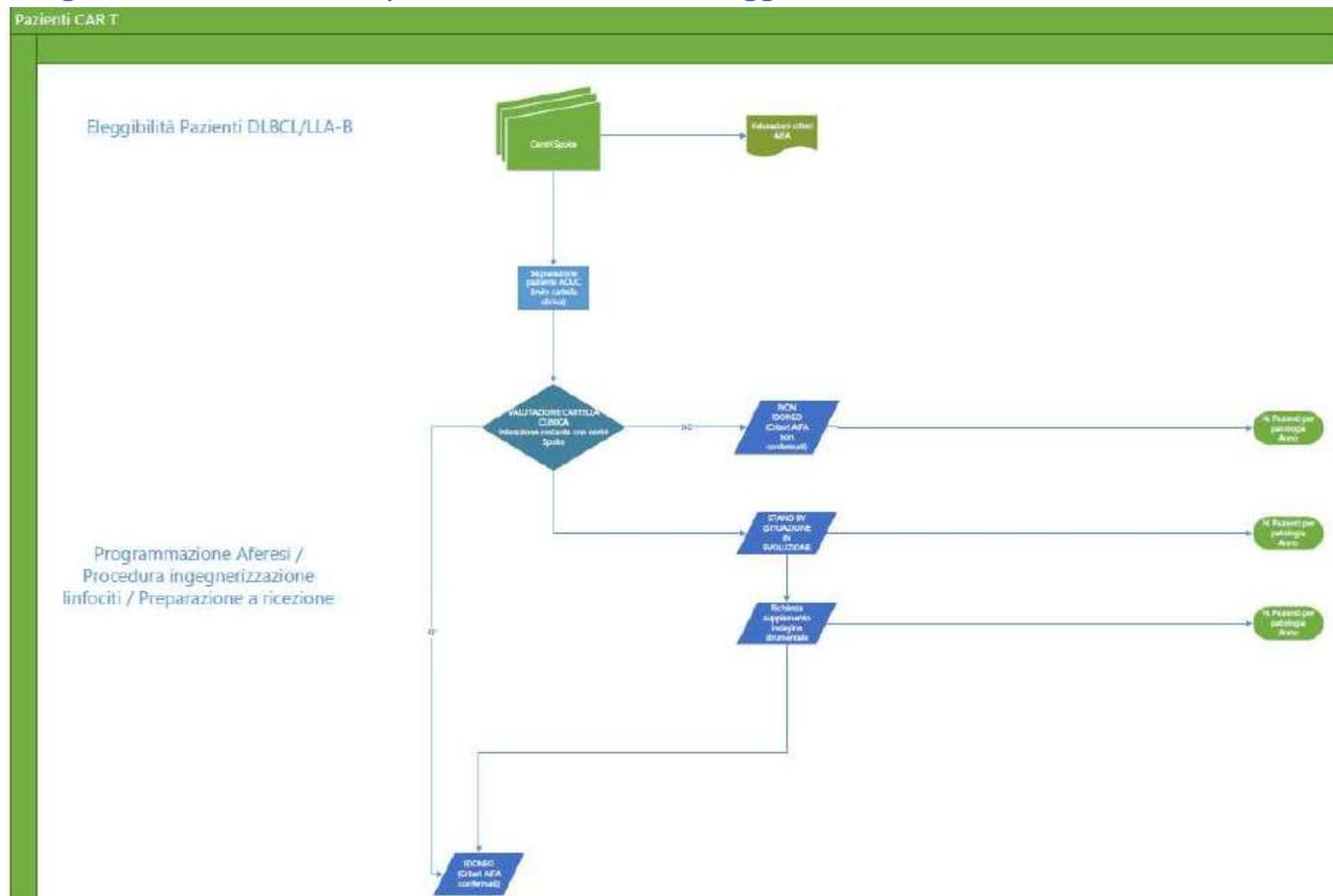


PROTOCOLLO ESAMI 6 FOLLOW-UP DOPO 30 GG	Codice	Tar Uni
Emocromo con formula leucocitaria	90.70.4	5,00 €
TEST COAGULAZIONE		
Dimero D: immunometrico	90.61.4	9,00 €
Fibrinogeno (attivit�)	90.65.1	3,00 €
ANTITROMBINA III METODO IMMUNOLOGICO [PLASMA]		
Tempo protrombina (PT) / Quick, attivita', INR	90.75.4	4,00 €
Tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT)	90.76.1	3,00 €
BIOCHIMICA CLINICA		
CREATININA [SIERO/PLASMA]	90.16.3	2,00 €
SODIO [SIERO/PLASMA]	90.40.4	2,00 €
POTASSIO [SIERO/PLASMA]	90.37.4	2,00 €
MAGNESIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.32.5	2,00 €
CALCIO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.11.4	2,00 €
CLORURO	90.13.3	2,00 €
LATTATO DEIDROGENASI [LDH] [SIERO/PLASMA]	90.29.2	2,00 €
COLINESTERASI [PSEUDO-CHE] [SIERO/PLASMA]	90.14.4	2,00 €
VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE [VES] [SANGUE]	90.82.5	2,00 €
URATO [SIERO/PLASMA]	90.43.5	2,00 €
COLESTEROLO HDL [SIERO/PLASMA]	90.14.1	2,00 €
COLESTEROLO LDL [SIERO/PLASMA]	90.14.2	1,00 €
COLESTEROLO TOTALE [SIERO/PLASMA]	90.14.3	2,00 €
TRIGLICERIDI [SIERO/PLASMA]	90.43.2	2,00 €
ALBUMINA [SIERO/PLASMA]	90.05.1	3,00 €
Azotemia S - Urea	90.44.1	2,00 €
Gamma GT (Gamma-Glutamil-Transpeptidasi)	90.25.5	2,00 €
Transaminasi [ALT] (GPT)	90.04.5	2,00 €
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	2,00 €
Fosfatasi alcalina (ALP)	90.23.5	2,00 €
DOSAGGIO CHITOCHINE		
TNF ALPHA INTRACITO [SANGUE]	90.81.5	18,00 €
interleuchina 8	PK1595	20,00 €
INTERLEUCHINA 10 [SIERO/PLASMA]	90.69.7	20,00 €
INTERLEUCHINA 6 [SIERO/PLASMA]	90.69.8	20,00 €
INTERLEUCHINA L1 BETA [SANGUE]	90.81.5	18,00 €
Proteina C reattiva (quantitativa) - 6217	90.72.3	4,00 €
Proteinemia S - Proteine totali	90.38.5	2,00 €



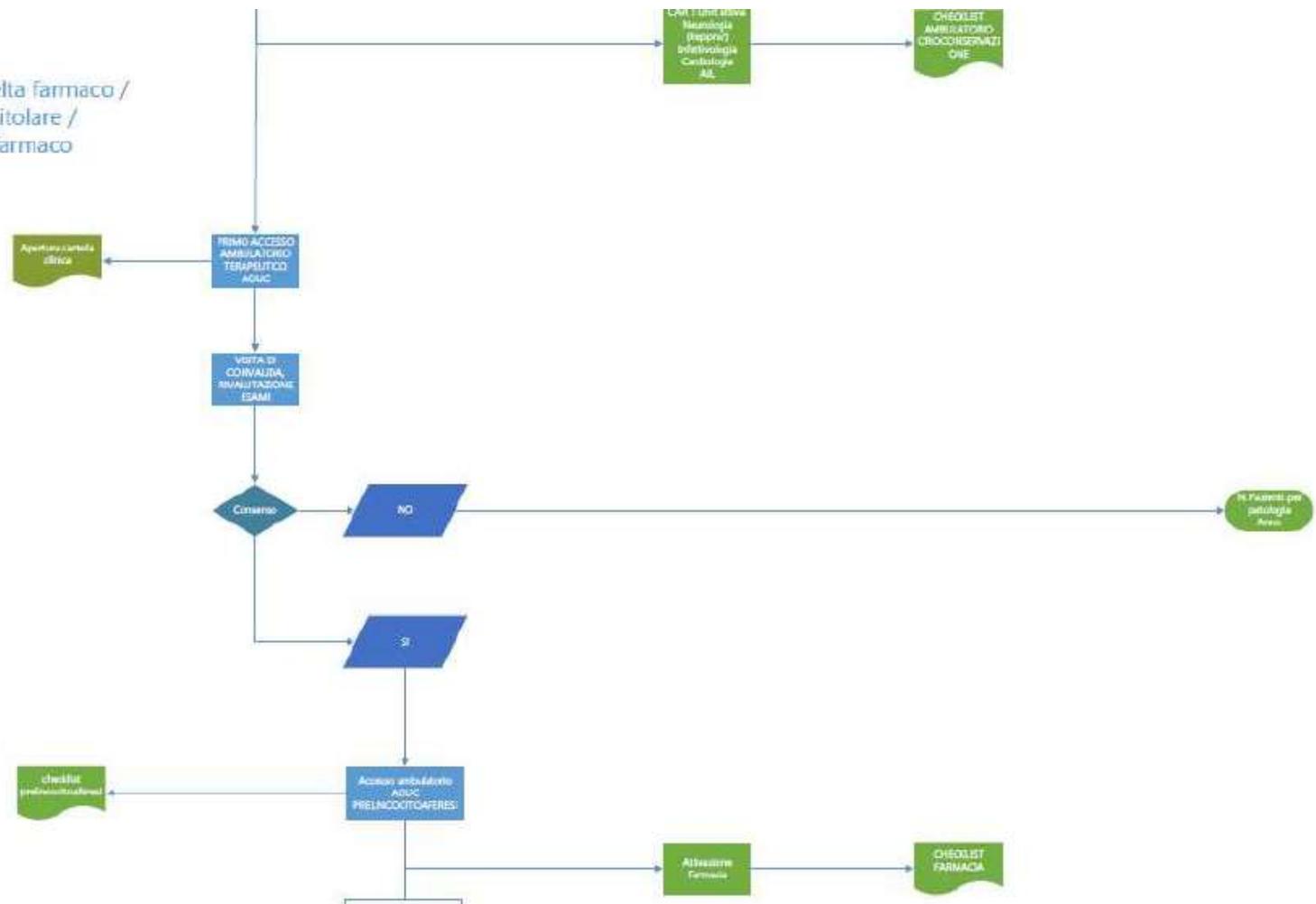


Allegato 6: Flow Chart dei pazienti CAR T AOU Careggi



(SEGUE)

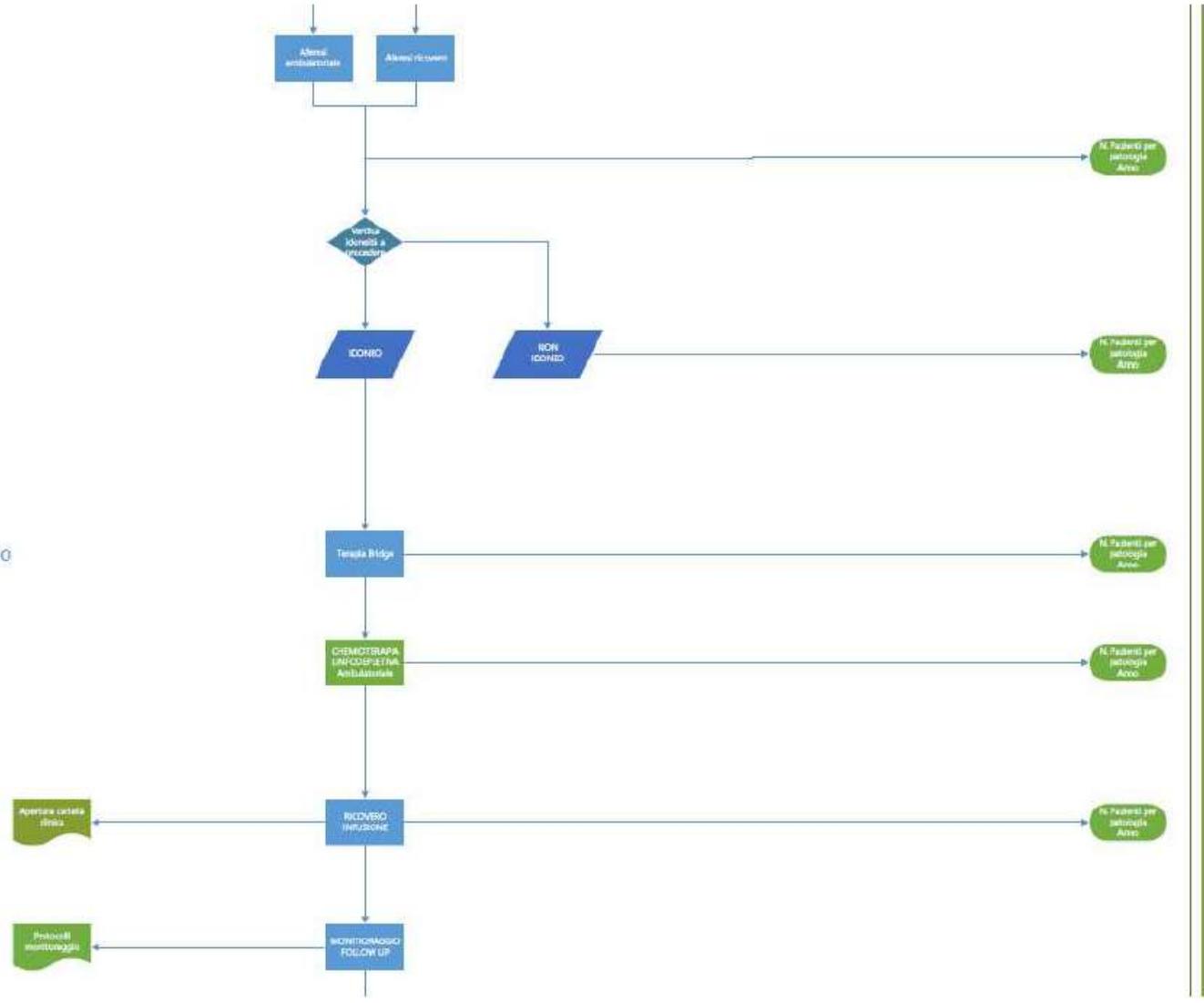
Valutazione Paziente / Scelta farmaco /
Attivazione azienda titolare /
Procedura richiesta farmaco



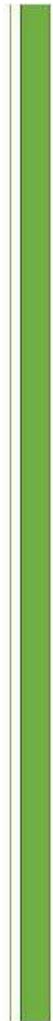
(SEGUE)

Aferesi

Infusione / Monitoraggio

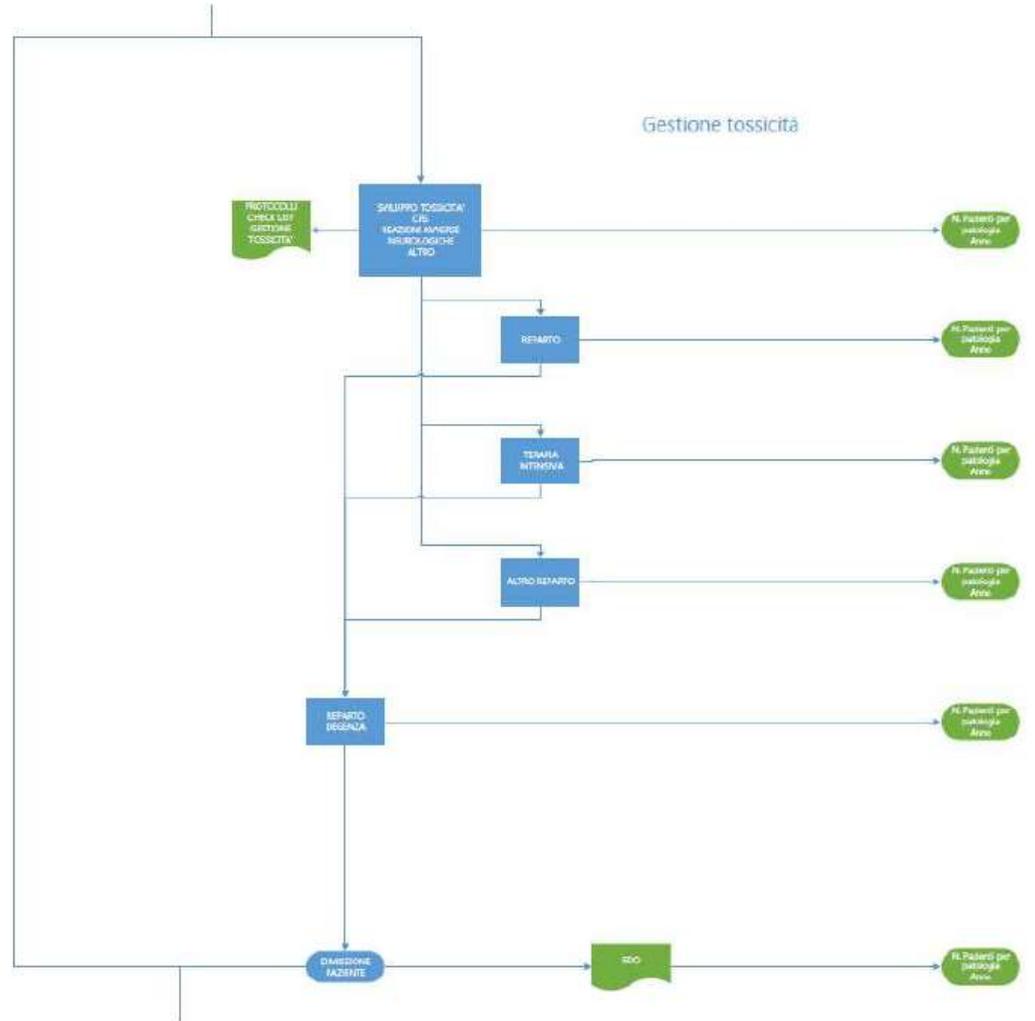


(SEGUE)



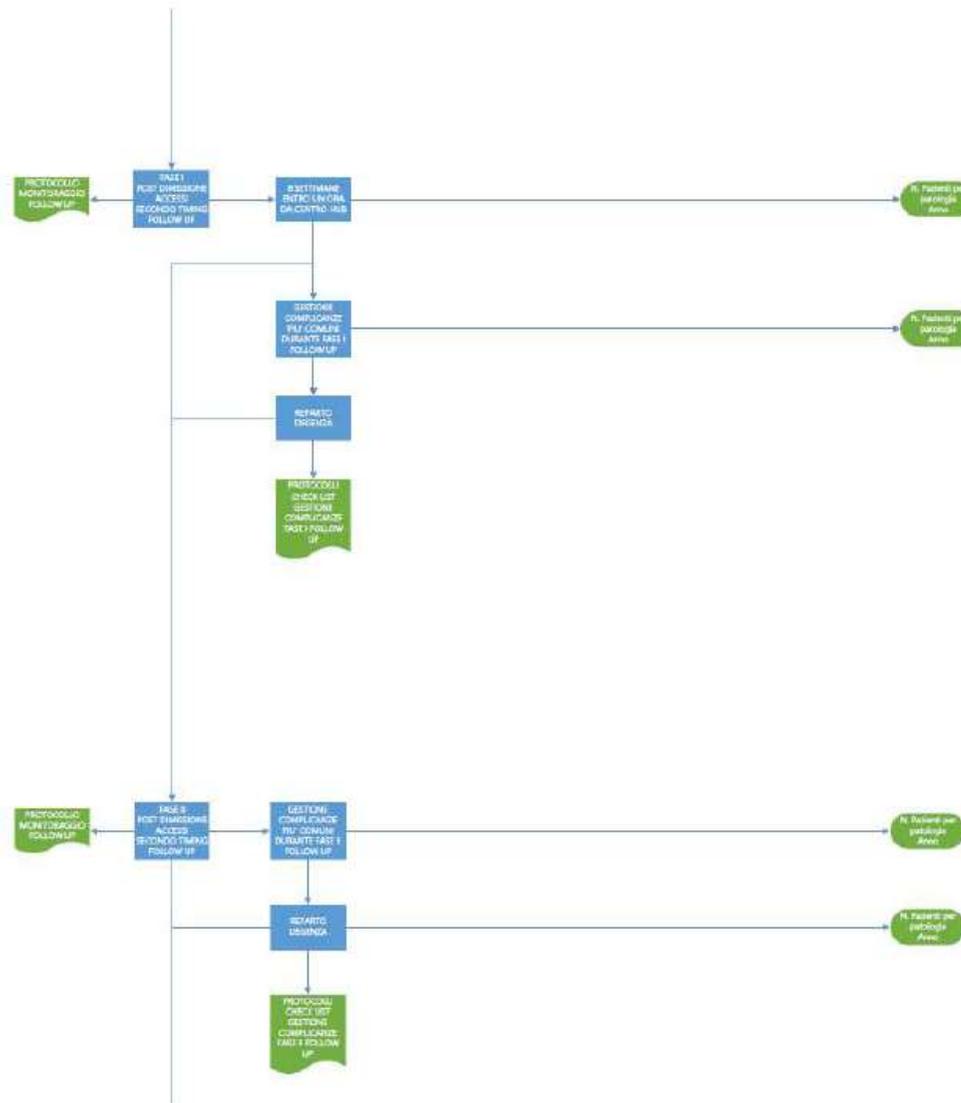
(SEGUE)

Dimissione



FOLLOW UP: FASE 1
(Breve raggio)

FOLLOW UP: FASE 2
(Medio raggio)



(SEGUE)

FOLLOW UP: FASE 3
(Lungo raggio)

