

DETERMINAZIONE 2 agosto 2023

Inserimento del medicinale Etuvetidigene autotemcel/Telethon 003 nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento di pazienti, di età pari o superiore a sei mesi di vita, affetti dalla forma severa della sindrome di Wiskott-Aldrich, aventi una mutazione a carico del gene WAS e per i quali non è disponibile un idoneo donatore familiare HLA-identico di cellule staminali ematopoietiche

LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

...Omissis

Denominazione: Etuvetidigene autotemcel/Telethon 003

Indicazione terapeutica: trattamento di pazienti, di età pari o superiore a 6 mesi di vita, affetti dalla forma severa della Sindrome di Wiskott-Aldrich, aventi una mutazione a carico del gene WAS e per i quali non è disponibile un idoneo donatore familiare HLA-identico di cellule staminali ematopoietiche.

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 6 mesi e 65 anni di vita.
- Diagnosi di Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) definita da mutazione a carico del gene WAS ed almeno 1 dei seguenti criteri:
 - ✓ mutazione severa del gene WAS, definita da dati derivati dalla letteratura scientifica, informazioni ottenute da banche dati e studi di predizione (studi genotipo/fenotipo);
 - ✓ espressione assente della proteina WAS (WASP), valutata mediante citometria a flusso;
 - ✓ forma severa di malattia, definita da un punteggio clinico di Zhu ≥ 3 .
- Assenza di donatore familiare HLA-identico disponibile per TCSE.

Per tutti i soggetti in età riproduttiva, accordo ad utilizzare efficaci ed adeguati metodi contraccettivi altamente efficaci, durante il trattamento e almeno nei 12 mesi successivi.

Criteri di esclusione

- Infezione documentata da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (positività dell'HIV RNA e/o degli anticorpi anti-p24).
- Neoplasia maligna (eccetto cancro della pelle localizzato) o storia documentata di sindrome neoplastica ereditaria. Soggetti con una storia pregressa di tumori maligni trattati con successo e con follow-up sufficiente ad escludere recidive (secondo parere oncologico) possono essere trattati dopo attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio.
- Mielodisplasia, alterazioni citogenetiche caratteristiche della sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta o altri gravi disturbi ematologici.
- Pazienti già correntemente arruolati in altre terapie sperimentali.
- Pazienti che hanno precedentemente ricevuto un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche e per cui vi è evidenza di cellule residue di origine del donatore.
- Pazienti che hanno già ricevuto una terapia genica.
- Pazienti che non possono essere sottoposti alla terapia di mobilizzazione al fine di ottenere CSE CD34+ per la produzione del prodotto medicinale.

- Pazienti con Herpes Zoster sintomatico, non responsivo a terapia specifica. Pazienti con una storia recente di Herpes Zoster possono essere ammessi; in questi casi, le necessità di monitoraggio addizionale e di trattamento specifico della condizione devono essere discussi ed il rapporto beneficio-rischio va attentamente valutato.
- Pazienti con evidenza di tubercolosi (TB) attiva, diagnosticata sulla base di visita medica, imaging del torace e test della TB, ad es. test QuantiFERON®-TB Gold e prove microbiologiche. Soggetti con tubercolosi latente, documentata mediante storia clinica e/o test della TB, possono essere trattati dopo appropriata profilassi antibiotica (es. isoniazide). In questi casi, inclusione, monitoraggio e trattamento specifico della TB devono essere discussi ed il rapporto beneficio-rischio va attentamente valutato.
- Epatite B acuta o cronica stabile allo screening o entro 3 mesi prima dell'inizio del condizionamento, come evidenziato da risultati positivi del test dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e/o dell'acido desossiribonucleico (DNA) del virus dell'epatite B (HBV). Soggetti con positività dell'anticorpo core anti-epatite B a causa di una precedente malattia poi risolta possono essere trattati, solo se si ottiene un test di conferma per HBsAg e HBV DNA negativo. In questi casi, inclusione, monitoraggio e trattamento specifico dell'epatite B devono essere discussi ed il rapporto beneficio-rischio va attentamente valutato.
- Presenza di positività del test dell'RNA del virus dell'epatite C allo screening. Soggetti che in precedenza sono risultati positivi per il virus dell'epatite C possono essere trattati, a condizione che si dimostri l'assenza di infezione in corso utilizzando un test di ricerca di acido nucleico con un limite di quantificazione di ≤ 15 unità internazionali/ml. Sono richiesti risultati negativi del test in almeno 3 occasioni sequenziali per un periodo di almeno 4 settimane, dopo il completamento del trattamento per l'epatite C, con il test finale condotto non più di 3 giorni prima della raccolta cellulare. In questi casi, inclusione, monitoraggio e trattamento specifico dell'epatite C devono essere discussi ed il rapporto beneficio-rischio va attentamente valutato.
- Disfunzione d'organo allo stadio finale, infezione severa attiva non responsiva al trattamento o altre malattie gravi o condizioni cliniche che, a giudizio del medico curante, rendono il soggetto inadeguato a ricevere la terapia. Oltre alle potenziali infezioni testate secondo il presente protocollo, il medico curante dovrebbe considerare di testare il soggetto per gli altri agenti infettivi trasmissibili elencati come clinicamente appropriati nella Direttiva UE sulle cellule e sui tessuti prima della raccolta cellulare.
- Soggetti con alanina aminotransferasi (ALT) $> 2x$ il limite superiore della norma (ULN) o bilirubina totale $> 1.5x$ ULN possono essere trattati solo dopo aver discusso e valutato attentamente il rapporto beneficio-rischio, nel contesto del criterio di esclusione di soggetti con altre malattie gravi.
- L'elevazione isolata della bilirubina totale $> 1.5x$ ULN è accettabile se la bilirubina è frazionata e la bilirubina diretta è $< 35\%$ del totale.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale:

Fino a nuova determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico

Mobilizzazione del sangue periferico

I pazienti devono essere sottoposti a mobilizzazione di cellule staminali ematopoietiche con G-CSF e plerixafor, seguita da aferesi per ottenere cellule staminali ematopoietiche CD34+ per la produzione di Telethon 003.

Aferesi del sangue periferico

Le cellule staminali ematopoietiche autologhe CD34 + sono isolate dal sangue periferico mobilizzato (mPB), mediante una o più sedute di leucoafèresi eseguite dopo la mobilizzazione del sangue periferico mediante somministrazione di fattori di crescita quali il G-CSF ed il Plerixafor. È inoltre necessario raccogliere una riserva (back-up) di cellule staminali ematopoietiche, contenente almeno 3×10^6 cellule CD34+/kg, da utilizzare come terapia salvavita in caso di compromissione del prodotto Telethon 003 dopo l'inizio del regime di condizionamento (prima dell'infusione di Telethon 003) oppure in caso di fallimento dell'attecchimento primario o aplasia prolungata del midollo osseo (dopo il trattamento con Telethon 003). Queste cellule devono essere prelevate al momento dell'aferesi (mPB) e devono essere crioconservate prima del condizionamento, secondo le procedure standard.

Regime di preparazione al trattamento raccomandato

1. *Somministrazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab)*

In seguito alla raccolta delle cellule staminali ematopoietiche autologhe per produzione di Telethon 003 e raccolta di back up, e prima dell'inizio del regime di condizionamento, al giorno -22 (+/-1 giorno), i pazienti ricevono una singola somministrazione endovenosa (ev) di anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab), alla dose di 375 mg/m^2 , dopo opportuna premedicazione. Lo scopo della somministrazione di questo agente biologico, utilizzato con beneficio per diverse patologie autoimmuni, è la deplezione dei linfociti B autologhi, in particolare di quelli autoreattivi, prima del trattamento con Telethon 003, in modo da favorire l'attecchimento e l'espansione dei linfociti B geneticamente corretti esprimenti la proteina WASP.

2. *Regime di condizionamento*

Prima dell'infusione di Telethon 003, è necessario un regime di condizionamento ad intensità ridotta per promuovere un efficiente attecchimento delle cellule autologhe geneticamente modificate CD34+. Il regime di condizionamento è costituito da Busulfano e Fludarabina ev.

Il dosaggio iniziale del Busulfano è definito in base al peso dei soggetti, come specificato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Vengono generalmente somministrate 8 dosi di Busulfano, una ogni 6 ore a partire dal giorno -4 prima della terapia genica, fino al giorno -2. Aggiustamenti di dose possono essere effettuati sulla base della farmacocinetica del farmaco al fine di raggiungere un AUC target totale di $48.000 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ ($\pm 10\%$).

La dose Fludarabina è di 30 mg/m^2 al giorno per 2 giorni consecutivi (giorni -4 e -3 pre-terapia genica).

3. *Premedicazione prima della somministrazione di Telethon 003*

Si raccomanda di somministrare un pre-trattamento con clorfeniramina per via endovenosa ($0,2 \text{ mg/kg}$, dose massima di 10 mg) o un farmaco equivalente 15-30 minuti prima dell'infusione di Telethon 003 per ridurre la probabilità di una reazione allergica all'infusione.

Somministrazione di Telethon 003

Telethon 003 deve essere somministrato per via endovenosa, attraverso un catetere venoso centrale, dopo opportuno scongelamento, che viene effettuato subito prima dell'infusione di ciascuna sacca di prodotto medicinale. La velocità massima di infusione è di 5 ml/kg/ora . Il contenuto di ogni sacca sterile di Telethon 003 deve essere somministrato entro 2 ore dallo scongelamento.

Profilassi e misure di supporto

Si raccomanda di utilizzare le misure di profilassi e di supporto secondo standard per trapianto di cellule staminali autologhe dopo condizionamento ad intensità ridotta. Le principali misure impiegate prevedono, tra le altre, isolamento fino ad attecchimento ematologico, adeguato supporto trasfusionale, profilassi antibiotica, antivirale e antifungina e altre misure specifiche previste dopo condizionamento con Busulfano come la profilassi anticomiziale.

Altre condizioni da osservare:

Le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Parametri per il monitoraggio clinico

Pre-trattamento con Telethon 003

I criteri di monitoraggio al momento del trattamento con la terapia con Telethon 003 (valutazioni basali) vengono riportati di seguito:

- emocromo (conta globuli bianchi, linfociti, piastrine, emoglobina)
- espressione della proteina WASP nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC)
- tasso annualizzato di infezioni severe (nei 12 mesi precedenti il trattamento)
- tasso annualizzato di episodi di sanguinamento moderati-severi (nei 12 mesi precedenti il trattamento)
- score clinico di eczema
- qualità della vita (questionari adattati per età)

Post-trattamento con Telethon 003

Di seguito si riportano i criteri di monitoraggio dopo la terapia con Telethon003 (rivalutazioni periodiche):

- numero di copie di vettore (VCN) nelle cellule mieloidi CD15+ e linfociti (CD3+ e CD19+) nel sangue periferico (follow-up a 6, 12 e 24 mesi dal trattamento);
- espressione della proteina WASP nei PBMC del sangue periferico (follow-up a 6, 12 e 24 mesi dal trattamento);
- giorno della ricostituzione ematologica (ricostituzione ematologica al giorno 60, definita come il primo di tre giorni consecutivi in cui il numero assoluto dei neutrofili (ANC) è > 500 neutrofili/ μ L);
- emocromo (conta globuli bianchi, linfociti, piastrine, emoglobina) a 6, 12, 24 mesi dal trattamento;
- tasso annualizzato di infezioni severe (a partire dai 6 mesi successivi al trattamento fino a 18 mesi);
- tasso annualizzato di episodi di sanguinamento moderati-severi (nei 12 e 24 mesi successivi al trattamento);
- score clinico di eczema (12, 24 mesi dal trattamento);
- presenza di fenomeni autoimmunità (rispetto al baseline) a 12 e 24 mesi dal trattamento;
- qualità della vita (questionari adattati per età) a 12 e 24 mesi dal trattamento;
- sopravvivenza del paziente (follow-up a 6 mesi, a 12 mesi ed a 24 mesi dal trattamento).

