

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 17-21/02/2025

Medicinale: CASGEVY (exagamglogene autotemcel)

Indicazione: Casgevy è indicato per il trattamento della β talassemia trasfusione dipendente (transfusion dependent β thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

La β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) è caratterizzata da grave anemia determinata dal deficit genetico della catena β -globina. Gli individui con beta talassemia major, omozigoti per mutazioni talassemiche o eterozigoti con 2 mutazioni, presentano precocemente anemia grave sintomatica, scarsa crescita e anomalie scheletriche. I pazienti hanno necessità di trasfusioni regolari per l'intero corso della vita. La gravità dell'anemia, la necessità di trasfusioni e la morbidità clinica della β -talassemia sono strettamente correlate al grado di squilibrio tra le catene di α -globina e β -globina e al deterioramento clinico e della qualità della vita. Il deficit di catene β determina accumulo di catene α che precipitano determinando compromissione della maturazione dei precursori degli eritrociti con eritropoiesi inefficace ed emolisi prematura degli eritrociti circolanti. L'eritropoiesi inefficace determina un'espansione compensatoria del midollo osseo che provoca deformità ossee cranio-facciali e scheletriche associate a dolore. Anche gli organi extramidollari quali fegato e milza, nonché i tessuti del corpo contribuiscono all'eritropoiesi con insorgenza di epatosplenomegalia e di pseudo-tumori ematopoietici extramidollari nella cavità toracica o nel canale spinale che causano sintomi compressivi. Queste condizioni aumentano l'assorbimento intestinale di ferro con sovrassaturazione della transferrina e sovraccarico tissutale cui contribuiscono anche le numerose trasfusioni di emazie. L'eccesso di ferro provoca gravi complicazioni al fegato, al cuore e alle ghiandole endocrine con infiammazione, apoptosi, necrosi e fibrosi tissutale. L'anemia, la necessità di trasfusione regolare nonché il danno multiorgano che si realizza, determinano un deterioramento progressivo e una ridotta qualità della vita. I sintomi epatici gravi includono cirrosi epatica, ittero e, in casi estremi, cancro. L'insufficienza cardiaca, il disturbo della crescita, il diabete e l'osteoporosi sono condizioni potenzialmente letali. Le principali anomalie cardiache osservate come conseguenza della beta talassemia e del sovraccarico di ferro comprendono disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, ipertensione polmonare, valvulopatia, aritmie e pericardite. Ulteriori sintomi includono astenia, affaticamento, ritardo della crescita e dello sviluppo nell'infanzia, ulcere alle gambe e insufficienza d'organo. L'introduzione della terapia ferro-chelante ha contribuito ad aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti. Ad oggi, l'unico trattamento curativo è rappresentato dal trapianto di midollo osseo allogenico, ma meno del 20% dei pazienti eleggibili ha un donatore compatibile. Più di recente è stato autorizzato luspatercept, una proteina di fusione ricombinante indicata e rimborsata nel trattamento negli adulti affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente. Il farmaco riduce il carico trasfusionale negli adulti rispetto al placebo. L'alternativa farmacologica raccomandata ha un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con

un profilo di sicurezza non del tutto soddisfacente, pertanto, il bisogno terapeutico nell'indicazione di approvazione in domanda è da considerarsi moderato.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o, comunque, di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Il programma di sviluppo clinico comprende lo studio CLIMB-111 che ha come obiettivo primario valutare sicurezza ed efficacia di exa-cel, una dose singola di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (hHSPC CD34+) autologhe modificate con la tecnologia di editing genico CRISPR/Cas9 in corrispondenza della regione enhancer specifica per la linea eritroide del gene BCL11A, allo scopo di ridurre l'espressione dello stesso BCL11A nelle cellule della linea eritroide, ripristinare la sintesi di γ -globina e riattivare la produzione di emoglobina fetale HbF $\alpha 2\gamma 2$, vicariando così l'insufficiente produzione di emoglobina adulta HbA $\alpha 2\beta 2$ per carenza della globina β . Lo studio è di fase 1/2/3, a braccio singolo, in aperto, multicentrico, condotto su pazienti di età compresa tra 12 e 35 anni la cui dipendenza dalle trasfusioni è stata definita come una storia di almeno 100 mL/kg/anno o 10 unità/anno di trasfusioni di globuli rossi concentrati (RBC) nei 2 anni precedenti. L'endpoint primario di efficacia è rappresentato dalla percentuale di individui che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni T12, definita come il mantenimento di livelli di Hb media ponderata ≥ 9 g/dl in assenza di trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 mesi consecutivi dopo l'infusione di exa-cel. L'endpoint secondario principale di efficacia è rappresentato dalla percentuale di individui che hanno raggiunto il T16, definito come il mantenimento di livelli di Hb media ponderata ≥ 9 g/dl in assenza di trasfusioni di globuli rossi per almeno 6 mesi consecutivi dopo l'infusione di exa-cel. Le analisi principali degli endpoint primari di efficacia sono state effettuate su 42 pazienti appartenenti alla popolazione di efficacia primaria (PES), sottogruppo del full analysis set (FAS), che ha incluso individui con FU ≥ 16 mesi dopo infusione di exa-cel e ≥ 14 mesi dopo l'ultima trasfusione dei globuli rossi per il supporto post-trapianto o la gestione della malattia. I dati relativi alla maggior parte degli endpoint secondari sono stati riassunti in maniera descrittiva sulla popolazione FAS di 54 pazienti. Nell'insieme 5 individui hanno interrotto lo studio prima dell'infusione di exa-cel, 3 individui dopo l'inizio della mobilitazione ma prima dell'inizio del condizionamento e 2 non sono stati mai trattati con exa-cel. Lo studio è stato caratterizzato da numerosi emendamenti al protocollo con variazione della definizione degli endpoint primari di efficacia e dei criteri di eleggibilità che sollevano questioni relativi alla validità interna e alla potenziale compromissione dell'integrità dei dati. L'analisi PES, infatti, ha incluso pazienti trattati in precedenza quando i criteri di ammissibilità erano diversi.

Dopo l'infusione di exa-cel, 39 individui su 42 (92,9%) nel PES hanno raggiunto T12 (IC 95%: 80,5%, 98,5%; p unilaterale $<0,0001$ [contro un tasso di risposta del 50%]). Le analisi per sottogruppo dell'endpoint

primario di efficacia per età (≥ 12 e < 18 anni e ≥ 18 e ≤ 35 anni), genotipo (80/80-like e non-80/80-like) e sesso sono state sostanzialmente coerenti con i risultati dell'analisi primaria. Tutti gli individui nel PES che hanno raggiunto l'endpoint primario sono rimasti indipendenti dalle trasfusioni per una durata mediana (SD) di 23,6 (7,8) mesi, con un range compreso tra 13,5 e 48,1 mesi. Risultati coerenti si sono registrati anche per l'endpoint principale secondario T16. In merito agli endpoint secondari si evidenzia che i risultati sono rappresentati attraverso dati descrittivi sulla popolazione FAS di 54 individui. Nello specifico, per i pazienti nel PES, la riduzione relativa mensile media rispetto al basale del volume di trasfusioni di RBC al mese 12 è stata del 97,4% (SD 13,4%). Gli aumenti dei livelli medi di Hb totale e di HbF si sono verificati precocemente dal mese 3 e si sono mantenuti nel tempo dal mese 6 in poi. In particolare, l'analisi ha mostrato livelli medi di Hb totale pari a 11,4 g/dL al mese 3, aumentati a 12,2 g/dL al mese 6 e mantenuti a 12 g/dL per l'intera durata del follow-up. Ugualmente i livelli medi di HbF sono stati pari a 7,8 g/dL al mese 3, aumentati a 10,9 g/dL al mese 6 e mantenuti mediamente a 11 g/dL per l'intera durata del follow up. La percentuale media di alleli con editing genetico previsto nel sangue periferico è stata del 50,17% al mese 1 e mediamente del 66% dal mese 2 in poi. La percentuale media di alleli con editing genetico previsto nelle cellule CD34+ del midollo osseo è stata pari al 78,48% al mese 6 e al 73% a partire dal mese 12. È stato osservato un aumento transitorio dei livelli medi di ferritina sierica al mese 1 dopo l'infusione di exa-cel, che in seguito sono diminuiti progressivamente nel corso del tempo. Analogamente, dopo l'infusione, si è osservato un aumento dei livelli medi di concentrazione del ferro epatico (liver iron concentration, LIC) al mese 12, diminuiti a partire dal mese 24. I punteggi PRO, che hanno valutato lo stato di salute e il benessere generale, hanno mostrato un miglioramento costante dal basale al mese 18, a indicare un miglioramento della qualità della vita e dello stato di salute generale, incluso il miglioramento dei punteggi relativi alla stanchezza.

Tra i limiti relativi dello studio si evidenzia l'indipendenza dalle trasfusioni non necessariamente indica una normalizzazione nei livelli di emoglobina e dunque della risoluzione dell'anemia. In aggiunta, si evidenzia che alcuni pazienti hanno avuto un recupero emopoietico complessivamente lento e non hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni come definito nel trial.

Si fa presente che lo studio è ancora in corso, che le analisi dell'endpoint primario sono provvisorie e disponibili per un modesto intervallo di tempo solo per un sottogruppo di pazienti, riducendo ulteriormente la modesta numerosità campionaria, e che il disegno del trial in aperto senza braccio di confronto, i sopra citati emendamenti sulla conduzione dello studio, ne riducono l'accuratezza e la qualità complessiva. In aggiunta ulteriori dubbi permangono anche relativamente alla durabilità dell'effetto nel tempo con l'invecchiamento del paziente e con la potenziale perdita di efficacia a causa della emopoiesi clonale correlata all'età.

Il profilo di sicurezza a breve termine di exa-cel sembra essere in linea con gli aspetti di sicurezza intrinseci della mieloablazione e del trapianto autologo di cellule staminali. Permane, tuttavia, incertezza sulla sicurezza a medio e lungo termine relativa al rischio oncologico e di mutagenesi conseguente all'editing genetico con potenziali effetti off-target e di cromotripsie on target. Ulteriori rischi attenzionati sono il tempo di attecchimento piastrinico più lungo (rischio identificato) e il fallimento dell'attecchimento dei neutrofili (rischio potenziale). In aggiunta, seppur non siano stati segnalati eventi immunologici, non è stata indagata l'eventuale presenza di ADA prima della somministrazione del farmaco né la potenziale immunogenicità e l'induzione di reazioni immunologiche a seguito della sua somministrazione.

In conclusione, sebbene i risultati preliminari siano promettenti su un limitato set di pazienti e per un breve periodo tempo, l'effetto del trattamento e il bilancio beneficio-rischio nel medio e lungo termine rimangono ancora da dimostrare. Incertezze, infatti, persistono sia in merito alla durabilità dell'efficacia che alla sicurezza, motivo per cui al farmaco è stata attribuita una autorizzazione condizionata.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X

MOLTO BASSA		O
<i>L'analisi della qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta di innovatività di exagamglogene autotemcel, è stata condotta valutando lo studio di fase 1/2/3 CLIMB-111 attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria, il breve periodo di osservazione, l'assenza di un braccio di controllo. Tali scelte sono solo parzialmente giustificate dalla rarità della patologia. Per quanto sopra esposto la qualità delle prove viene considerata bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: <i>Nel setting clinico della beta talassemia trasfusione-dipendente (transfusion dependent β thalassemia, TDT) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni, alla luce del fabbisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto importante e della qualità delle prove bassa dello studio registrativo, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività.</i>		

Indicazione: Casgevy è indicato per il trattamento dell'anemia falciforme (sickle cell disease, SCD) severa in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni con crisi vaso occlusive (vaso occlusive crises, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

La malattia a cellule falciformi indica un gruppo di emoglobinopatie ereditarie. La mutazione di un nucleotide nel gene della subunità β dell'emoglobina (Hb) dà luogo all'allele mutato βS , a trasmissione autosomica recessiva codominante, codificante la subunità β -globinica dell'emoglobina Sick (HbS). Gli omozigoti (HbSS) presentano la forma più comune, chiamata anemia falciforme e caratterizzata da anemia emolitica cronica, eventi vaso-occlusivi e danno d'organo. Gli eterozigoti possono coereditare l'allele βS insieme ad un altro allele mutato della β -globina (varianti $\beta O/+$ -talassemia o HbC) e manifestare la sintomatologia tipica dell'anemia falciforme. Nei portatori del tratto falcemico (HbAS), solitamente asintomatici, l'allele βS è associato a un gene per la β -globina normale. Le catene globiniche mutate polimerizzano quando sono nello stato deossigenato, depositandosi nei globuli rossi e riducendone la deformabilità. Entro certi limiti il processo di polimerizzazione è reversibile. Tuttavia, cicli ripetuti di polimerizzazione-depolimerizzazione danneggiano irreversibilmente le emazie attraverso il deposito permanente di emoglobina e la rimozione delle stesse emazie falcemiche per emocateresi. Si stabiliscono pertanto anemia e ipossiemia croniche aggravate da eventi ischemici reiterati che contribuiscono all'infiammazione cronica e al progressivo danno d'organo. Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da crisi vaso-occlusive, sindrome toracica acuta, ictus e necrosi avascolare, ipertensione polmonare, ulcere malleolari, dattiliti, priapismo, ischemie periferiche nel letto capillare associate a dolore episodico e cronico, insufficienza renale progressiva e deterioramento cognitivo. Ad oggi, l'unico trattamento curativo è rappresentato dal trapianto di midollo osseo allogenico, tuttavia meno del 20% dei pazienti idonei ha un

donatore compatibile. Le linee guida internazionali raccomandano idrossiurea come trattamento standard. L'evidenza raccolta nel corso di decenni ha dimostrato che essa determina aumento dei livelli di emoglobina, riduzione delle complicanze ischemiche e trombotiche, delle crisi dolorose, del fabbisogno trasfusionale e del numero di ospedalizzazioni. Idrossiurea è un farmaco poco costoso, somministrato per os od, a dosaggio molto inferiore a quello impiegato per altre indicazioni. È generalmente ben tollerato nel lungo termine con pochi effetti collaterali reversibili a breve termine. L'effetto collaterale più comune, gestibile con opportuna titolazione, è rappresentato dalla soppressione transitoria e reversibile del midollo osseo con associate neutropenia e/o trombocitopenia richiedenti monitoraggi ematici cui i pazienti con anemia falciforme si sottopongono frequentemente, indipendentemente dal trattamento. Non ci sono evidenze che idrossiurea causi neoplasie nelle persone affette da anemia falciforme. L'alternativa farmacologica raccomandata ha un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza non del tutto soddisfacente, pertanto, il bisogno terapeutico nell'indicazione di approvazione in domanda è da considerarsi moderato.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o, comunque, di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Il programma di sviluppo clinico comprende lo studio CLIMB-121, sovrapponibile allo studio CLIMB-111 per disegno, fasi, trattamento, follow-up e metodologia statistica, come descritto precedentemente, ma indirizzato ad una diversa popolazione. L'effetto di exa-cel è stato valutato in individui di età compresa tra 12 e 35 anni con genotipo $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta O$, o $\beta S/\beta +$ documentato, affetti da malattia a cellule falciformi severa (SCD) definita dal riscontro di almeno 2 eventi vaso-occlusivi (VOC) all'anno nei 2 anni precedenti lo screening. I VOC sono definiti come: evento di dolore acuto che ha necessitato di una visita in una struttura medica e di somministrazione di analgesici (oppiacei o farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS] per via endovenosa) o trasfusioni di RBC; sindrome toracica acuta (ACS), indicata dalla presenza di nuovo infiltrato polmonare, associata a sintomi simili a polmonite, dolore o febbre; priapismo di durata >2 ore e che necessita di una visita in una struttura medica; sequestro splenico, definito da milza ingrossata, dolore nel quadrante superiore sinistro e riduzione acuta della concentrazione di Hb di almeno 2 g/L. L'endpoint primario di efficacia, definito VF12, è rappresentato dalla percentuale di individui che non hanno presentato alcun episodio di VOC severo per almeno 12 mesi consecutivi dopo l'infusione di exa-cel. Il principale endpoint secondario di efficacia, definito HF12, è rappresentato dalla proporzione di individui liberi da ricovero ospedaliero per VOC severi per almeno 12 mesi dopo l'infusione di exa-cel. Anche questo studio è stato caratterizzato da numerosi emendamenti al protocollo con cambiamenti degli endpoint primari di efficacia e dei criteri di eleggibilità che sollevano questioni relativi alla validità interna e alla potenziale compromissione dell'integrità dei dati. Le analisi principali degli endpoint primari di efficacia sono state effettuate su 29 pazienti della popolazione di efficacia primaria (PES), sottogruppo del full analysis set (FAS), che ha incluso individui con FU ≥ 16 mesi dopo infusione di exa-cel e ≥ 14 mesi dopo l'ultima trasfusione dei globuli rossi per il supporto post-trapianto o la gestione della malattia. Nell'insieme 16 individui hanno interrotto lo studio prima dell'infusione di exa-cel, 5 individui prima della mobilizzazione e 11 dopo l'inizio della mobilizzazione ma prima dell'inizio del condizionamento. Degli 11 pazienti che hanno interrotto durante la mobilizzazione, 6 hanno interrotto a causa di raccolte cellulari inadeguate, 1 ha interrotto perché non soddisfaceva più i criteri di idoneità per la funzionalità renale, uno ha interrotto per non conformità, due individui hanno ritirato il consenso e un individuo ha interrotto per motivi indicati nel dossier. Nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di un evento avverso. Si evidenzia che, rispetto alla popolazione di

arruolamento di 63 pazienti, 11 (17,4%) individui hanno interrotto lo studio dopo l'inizio della mobilitazione, di cui 6 (circa il 10%) per inadeguatezza delle cellule raccolte. Tale aspetto solleva dubbi riguardo alla generalizzabilità di tale trattamento a tutti i pazienti affetti da SCD severa. Da notare che dei 16 pazienti non trattati, 15 avevano più di 18 anni e solo uno aveva un'età compresa tra 12 e 18 anni. Il tasso di interruzione negli adulti è stato quindi del 30% (15/50), mentre solo del 7,7% (1/13) negli adolescenti. In seguito all'infusione di exa-cel 28 su 29 individui hanno raggiunto l'endpoint primario (VF12; IC al 95%: 82,2%-99,9%; $p < 0,0001$). Inoltre, la totalità dei pazienti (100%) ha raggiunto l'endpoint principale secondario (HF12; IC al 95%: 88,1%-100%; $p < 0,0001$). Per i 28 pazienti che hanno raggiunto VF12, la durata media del periodo libero da VOC è stato di 20,7 mesi (7,1). In merito agli endpoint secondari anche per questo studio si evidenzia che i risultati sono rappresentati attraverso dati descrittivi sulla popolazione FAS. Dopo l'infusione di exa-cel sono stati osservati aumenti precoci dal mese 3 dei livelli medi di Hb totale e HbF, che si sono mantenuti nel tempo. In particolare, i livelli medi di Hb totale sono stati pari a 12,10 g/dL al mese 3, sono aumentati a 12,70 g/dL al mese 6 e si sono mantenuti a 12 g/dL per l'intera durata del follow-up. La percentuale media di Hb totale, compresa l'HbF, è stata pari al 36,80% al mese 3, è aumentata al 43,01% al mese 6 e si è mantenuta al 40% per l'intera durata del follow-up. La percentuale media di alleli con editing genetico nel sangue periferico era pari a 56,53% al mese 1 e la media è rimasta del 70% a partire dal mese 2. La percentuale media di alleli con l'editing genetico nel midollo osseo è rimasta stabile e dell'85% a partire dal mese 6. Il trattamento con exa-cel ha determinato generalmente un miglioramento di tutte le valutazioni dell'emolisi nel corso del tempo, inclusi conta reticolocitaria, bilirubina indiretta, LDH e aptoglobina. I punteggi PRO che valutano lo stato di salute, la qualità della vita, il dolore e il benessere generale sono migliorati costantemente entro il mese 6 e la risposta è stata mantenuta fino al mese 18.

Si fa presente che, rispetto ai pazienti affetti da TDT, una percentuale maggiore di pazienti con SCD ha interrotto prematuramente lo studio principalmente a causa dell'insuccesso nella preparazione di exa-cel, che in parte potrebbe essere attribuito alle specificità della malattia, alle diverse caratteristiche fisiopatologiche e cliniche della stessa nonché alla diversa compromissione clinica relata all'età dei pazienti. I limiti di questo studio sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli già descritti per lo studio CLIMB-111. Anche per la SCD persistono dubbi sulla durabilità dell'indipendenza da eventi di VOC, nonché sulla persistenza di eventi VOC nonostante il raggiungimento di livelli adeguati di HbF. I dati degli studi di follow-up a lungo termine potranno fornire informazioni sulla percentuale di pazienti che continuano ad avere crisi vaso-occlusive dopo il trattamento e sulla sicurezza a lungo termine del trattamento. Al momento i dati disponibili sono considerati non conclusivi.

Il profilo di sicurezza a breve termine di exa-cel sembra essere in linea con gli aspetti di sicurezza intrinseci della mieloablazione e del trapianto autologo di cellule staminali. Permane, tuttavia, incertezza sulla sicurezza a medio e lungo termine relata al rischio oncologico e di mutagenesi conseguente all'editing genetico con potenziali effetti off-target e di cromotripsie on target. Ulteriori rischi attenzionati sono il tempo di attecchimento piastrinico più lungo (rischio identificato) e il fallimento dell'attecchimento dei neutrofili (rischio potenziale). In aggiunta, seppur non siano stati segnalati eventi immunologici, non è stata indagata l'eventuale presenza di ADA prima della somministrazione del farmaco né la potenziale immunogenicità e l'induzione di reazioni immunologiche a seguito della sua somministrazione.

In conclusione, sebbene i risultati preliminari siano promettenti su un limitato set di pazienti e per un breve periodo tempo, l'effetto del trattamento e il bilancio beneficio-rischio nel medio e lungo termine rimangono ancora da dimostrare. Incertezze, infatti, persistono sia in merito alla durabilità dell'efficacia che alla sicurezza, motivo per cui al farmaco è stata attribuita una autorizzazione condizionata.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X

MOLTO BASSA		O
<i>L'analisi della qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta di innovatività di exagamglogene autotemcel, è stata condotta valutando lo studio di fase 1/2/3 CLIMB-121 attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria, il breve periodo di osservazione, l'assenza di un braccio di controllo. Tali scelte sono solo parzialmente giustificate dalla rarità della patologia. Per quanto sopra esposto la qualità delle prove viene considerata bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: <i>Nel setting clinico dell'anemia emolitica dovuta ad anemia falciforme (Sickle Cell Disease, SCD) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni, alla luce del fabbisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto importante e della qualità delle prove bassa dello studio registrativo, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività.</i>		

CASGEVY_18763_GRADE_V02_

Exagamglogene autotemcel (CASGEVY) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento della β talassemia trasfusione dipendente (transfusion dependent β thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e inferiore a 35 anni per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile.

Setting: β talassemia trasfusione dipendente (transfusion dependent β thalassemia, TDT); **Bibliografia:** CLIMB-111 Trial, EPAR

Certainty assessment								Effetto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Exagamglogene autotemcel			

Endpoint primario: T112, percentuale di individui che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni definita come il mantenimento di livelli di Hb media ponderata ≥ 9 g/dl in assenza di trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 mesi consecutivi dopo l'infusione di exa-cel (incidenza cumulativa)

1	Studio non randomizzato	serio ^{a,b,c}	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	39 T112 su 42 pazienti; 92.9% (95%CI; 80.5, 98,5)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-------------------------	------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	---------------	------------

Endpoint secondario principale: T16, percentuale di individui che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni, definita come il mantenimento di livelli di Hb media ponderata ≥ 9 g/dl in assenza di trasfusioni di globuli rossi per almeno 6 mesi consecutivi dopo l'infusione di exa-cel

1	Studio non randomizzato	serio ^{a,b,c}	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	39 T16 su 42 pazienti; 93% (95%CI; 81.5, 99)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-------------------------	------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	---------------	------------

Endpoint secondario: durata della indipendenza dalle trasfusioni nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario (LS mean)

1	Studio non randomizzato	serio ^{a,b,c}	non importante	Serio ^c	non importante	nessuno	23.6 mesi (95%CI; 21.1, 26.1)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-------------------------	------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------------------	---------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Il disegno in aperto dello studio e la non randomizzazione introducono bias di osservazione

b. L'assenza di un braccio di controllo è una scelta non adeguata rispetto alla gestione clinica della malattia

c. Il numero dei pazienti coinvolti e la breve durata di osservazione sono troppo limitati per determinare gli effetti a lungo termine su endpoint hard nella popolazione target

CASGEVY_18763_GRADE_V02_

Domanda: Exagamglogene autotemcel (CASGEVY) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento dell'anemia falciforme (sickle cell disease, SCD) severa in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e inferiore a 35 anni con crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.

Setting: Anemia falciforme (Sickle cell disease, SCD); **Bibliografia:** CLIMB-121 Trial, EPAR

Certainty assessment							Effetto	Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Exagamglogene autotemcel		

Endpoint primario: VF12, percentuale di individui che non hanno presentato alcun episodio di VOC severo per almeno 12 mesi consecutivi dopo l'infusione di exa-cel (incidenza cumulativa)

1	Studio non randomizzato	serio ^{a,b,c}	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	28 VF2 su 29 pazienti; 96.6% (95%CI; 82.2, 99.9)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-------------------------	------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	---------------	------------

Endpoint secondario principale: HF12, percentuale di individui liberi da ricovero ospedaliero per VOC severi per almeno 12 mesi dopo l'infusione di exa-cel (incidenza cumulativa)

1	Studio non randomizzato	serio ^{a,b,c}	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	29 HF12 su 29 pazienti; 100% (95%CI; 88.1, 100)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-------------------------	------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	---------------	------------

Endpoint secondario: durata dell'indipendenza dagli eventi di VOC nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario (LS mean)

1	Studio non randomizzato	serio ^{a,b,c}	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	20.7 mesi (95%CI; 17.9, 23.4)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-------------------------	------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------------------	---------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Il disegno in aperto dello studio e la non randomizzazione introducono bias di osservazione

b. L'assenza di un braccio di controllo è una scelta non adeguata rispetto alla gestione clinica della malattia

c. Il numero dei pazienti coinvolti e la breve durata di osservazione sono troppo limitati per determinare gli effetti a lungo termine su endpoint hard nella popolazione target