



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REPORT TECNICO

Libmeldy[®]

(atidarsagene autotemcel)

*Agenzia Italiana del Farmaco
20 Maggio 2022*

Caratteristiche del medicinale

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: Farmaco orfano per malattia rara.

Categoria ATC: A16AB (Enzimi – questo gruppo include cellule autologhe modificate ex-vivo per esprimere specifici enzimi).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Orchard Therapeutics (Netherlands) BV

Indicazione terapeutica:

Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo.

Indicazione rimborsata

Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia; - nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo, con l'aggiunta dei criteri definiti al punto 5.1 della scheda tecnica per quanto riguarda la popolazione sintomatica.

Posologia:

La singola dose di Libmeldy® da somministrare è definita in base al peso del paziente al momento dell'infusione.

La dose minima raccomandata è 3×10^6 cellule CD34+/kg, da somministrare tramite infusione endovenosa. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 30×10^6 cellule CD34+ /kg.

Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente.

Libmeldy è destinato all'uso autologo e deve essere somministrato una sola volta.

Confezione ammessa al rimborso da parte del SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PHT
Libmeldy 2-10 x 10 ⁶ cellule/mL	OSP	Centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)	H	-	NO

Meccanismo d'azione:

Libmeldy è una terapia genica di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) autologhe CD34+ geneticamente modificate *ex vivo*. Le HSPC autologhe CD34+ vengono raccolte dal prelievo di midollo osseo (BM, *Bone Marrow*) o dopo mobilizzazione nel sangue periferico (SP) del paziente e trasdotte con un vettore lentivirale (ARSA LVV), che inserisce una o più copie dell'acido desossiribonucleico complementare (cDNA) dell'ARSA umano nel genoma della cellula, in modo che le cellule geneticamente modificate siano in grado di esprimere l'enzima funzionale ARSA. Quando vengono somministrate al paziente dopo la somministrazione di un regime di condizionamento mieloablativo, le cellule geneticamente modificate attecchiscono e sono in grado di ripopolare il comparto emopoietico. Una sottopopolazione delle HSPC infuse e/o della loro progenie mieloide è in grado di migrare attraverso la barriera emato-encefalica verso il cervello e di attecchire come microglia residente del sistema nervoso centrale (SNC) e macrofagi perivascolari del SNC, nonché come macrofagi endoneurali nel sistema nervoso periferico (SNP). Queste cellule geneticamente modificate possono produrre e secernere l'enzima funzionale ARSA, che può essere assunto dalle cellule circostanti, un processo noto come correzione incrociata), e utilizzato per scomporre, o prevenire l'accumulo, di sulfatidi nocivi. A seguito di un attecchimento riuscito e stabile nel paziente, si prevede che gli effetti del prodotto siano persistenti.

Inquadramento della malattia

LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)

La MLD è una malattia neurologica molto grave, progressiva, con una prognosi infausta e una qualità di vita estremamente scadente per tutti i pazienti affetti. Si tratta di una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva, che fa parte dell'eterogeneo gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale causata da mutazioni nel gene dell'enzima arilsulfatasi A (ARSA), che ne determinano la carenza. La carenza di arilsulfatasi A provoca l'accumulo di substrato non degradato nei lisosomi dei tessuti neurali che a sua volta causa danno microgliale, demielinizzazione progressiva, neuro

degenerazione, perdita delle funzioni motorie e cognitive e morte prematura, specialmente nei pazienti con insorgenza precoce della malattia.

La MLD può presentarsi in una varietà di forme cliniche, età di insorgenza e tasso di progressione della malattia. La **classificazione** si basa principalmente sul criterio dell'età di insorgenza dei primi sintomi:

- MLD ad esordio infantile tardivo (LI, **Late Infantile**, insorgenza della malattia prima dei 30 mesi);
- MLD ad esordio giovanile (Juvenile) (30 mesi < insorgenza < 17 anni) che è stato ulteriormente distinta in MLD ad esordio giovanile precoce (EJ, **Early Juvenile**, 30 mesi < insorgenza < 7 anni) e MLD ad esordio giovanile tardivo (LJ, **Late Juvenile**, 7anni ≤ insorgenza < 17 anni);
- MLD ad esordio in **età adulta** (insorgenza dopo i 17 anni).

Il **decorso clinico** della malattia può essere suddiviso in uno **stadio pre-sintomatico**, caratterizzato da un normale sviluppo cognitivo e motorio, seguito dall'esordio dei primi sintomi e da un periodo di plateau dello sviluppo, che è breve nelle forme ad esordio precoce e più lungo e variabile nelle forme ad esordio tardivo. Quest'ultima condizione offre maggiori opportunità per interventi terapeutici prima del danno cellulare irreversibile e della successiva comparsa della **fase sintomatica** di rapida progressione della malattia. In assenza di un trattamento in grado di modificare l'evoluzione della malattia, questa porta inevitabilmente alla perdita delle funzioni motorie e cognitive ed infine alla morte, anche se il decorso e la durata sono molto variabili, in particolare nelle forme di MLD ad insorgenza tardiva.

La forma più comune di MLD, quella ad esordio infantile tardivo (*Late Infantile*), è caratterizzata da atrofia muscolare, debolezza, rigidità muscolare, ritardo dello sviluppo e perdita progressiva della vista, convulsioni, deglutizione compromessa, paralisi e demenza. Il deterioramento motorio (cioè la perdita delle capacità motorie acquisite) può presentarsi già a 12 mesi, a partire da un rallentamento dello sviluppo delle capacità motorie nei neonati. La morte si verifica nella prima infanzia. Nei pazienti affetti dalla forma infantile tardiva la sopravvivenza a 5 anni dopo l'insorgenza dei sintomi è del 25% e la sopravvivenza a 10 anni è dello 0%; per i soggetti affetti dalla forma giovanile (età media alla diagnosi di 10 anni), la sopravvivenza a 5 e 10 anni è rispettivamente del 70% e del 44%. Dal 1970 è stato osservato un aumento del tasso di sopravvivenza in stato vegetativo, grazie essenzialmente al miglioramento nelle cure di supporto. Tuttavia, quasi tutti i pazienti con la forma più grave di MLD ad esordio infantile tardivo sono tetraplegici e in stato vegetativo prima della fine del secondo anno di vita; analogamente, la maggior parte dei pazienti con la forma di MLD ad esordio giovanile precoce sono tetraplegici e in stato vegetativo nei 12 - 18 mesi successivi all'insorgenza dei primi sintomi.

Profilo epidemiologico

A causa della limitata disponibilità di dati epidemiologici pubblicati, è difficile stimare con precisione la prevalenza e l'incidenza globale della MLD; tuttavia, una revisione sistematica della letteratura disponibile ha evidenziato circa 1,1 casi (tutte le varianti) di MLD su 100.000 nati vivi nell'Unione

Europea. Inoltre, studi europei suggeriscono che circa il 40-60% dei pazienti presenta la forma infantile tardiva, il 20-40% la forma giovanile (precoce + tardiva) e circa il 18-20% ha la forma adulta. Secondo i dati ISTAT, i nuovi nati in Italia sono circa 400.000 per anno e, pertanto, nella popolazione italiana si attendono circa 4 nuovi casi all'anno. Di questi circa l'80% saranno affetti dalla forma Infantile Tardiva/Giovanile Precoce (LI/EJ 3,2 pazienti/anno).

Inquadramento terapeutico

Attualmente non esistono trattamenti specifici per la MLD la cui efficacia e sicurezza sia stata stabilita in maniera conclusiva. L'unico trattamento disponibile su cui ci sono più dati al momento è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, *hematopoietic stem cell transplant*) allogenico, anche se i risultati sono non congrui e controversi. L'HSCT allogenico può essere considerata un'alternativa terapeutica solo per una parte della popolazione target dell'indicazione di Libmeldy (cioè gli *Early Juvenile* pre-sintomatici e sintomatici precoci), in quanto la malattia progredisce troppo velocemente nelle forme più gravi dei *Late Infantile*.

Si deve, inoltre, tenere in considerazione che, rispetto alla terapia genica con Libmeldy, i risultati sull'efficacia dell'HSCT allogenico sono ancora controversi perché la risposta in termini di funzione motoria è più variabile e il beneficio sembra non esserci per i sintomi relativi al sistema nervoso periferico (SNP). Inoltre ci sono rischi correlati al trapianto allogenico soprattutto in termini di rigetto del trapianto e GVHD (*Graft Versus Host Disease*).

Altri approcci terapeutici, come la terapia enzimatica sostitutiva intratecale (ERT, *Enzyme Replacement Therapy*) o altri vettori lentivirali, sono attualmente in fase di sperimentazione.

Sebbene siano state esplorate strategie multiple inclusi HSCT, ERT o terapie geniche con AAV, nessuna di queste sembra essere interamente efficace nel trattare i pazienti con MLD.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Libmeldy si basa sull'analisi integrata dei risultati di 29 pazienti affetti da MLD a esordio precoce, trattati nell'ambito dello studio registrativo 201222, uno studio non randomizzato, open-label, prospettico condotto su 20 pazienti e di 3 programmi di accesso allargato, che hanno arruolato 9 pazienti. Tutti gli studi sono stati eseguiti presso un singolo centro (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy - SR-TIGET) di Milano);

Dei 29 pazienti totali (16 LI e 13 EJ), 20 erano pre-sintomatici e 9 precocemente sintomatici

Gli endpoint co-primari di efficacia dell'analisi integrata includevano:

a) il punteggio totale della scala Gross Motor Function Measure (GMFM) a 2 anni dopo il trattamento, La dimensione dell'effetto pre-specificata era un ritardo nella progressione del 10% nel punteggio totale della scala GMFM nei soggetti trattati rispetto al gruppo di controllo storico

formato da pazienti MLD non trattati di pari età arruolati nello studio sulla storia naturale (NHx, natural history), condotto dal centro SR-TIGET di Milano;

b) l'attività dell'ARSA nelle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC) e nel liquor (la dimensione dell'effetto pre-specificata è stata di un significativo aumento [≥ 2 SD, standard deviation] dell'attività residua dell'ARSA misurata nei linfomonociti del sangue periferico [(PBMC) a 2 anni rispetto ai valori pre-trattamento).

Gli endpoint secondari includevano i) la Gross Motor Function Classification (GMCF-MLD) (analisi degli stadi di malattia in età diverse nei pazienti trattati in confronto ai soggetti del controllo storico non trattati); ii) RM cerebrale (punteggio totale misurato a distanza di 2 anni dal trattamento); iii) test neuropsicologici (valutazione dell'effetto di Libmeldy sulle funzioni cognitive e verbali dei pazienti, attraverso la misura del quoziente intellettivo [QI] e del quoziente di sviluppo [DQ] tramite test neuropsicologici eseguiti rispettivamente a 2 anni, 2 anni e mezzo e 3 anni dopo la terapia); iv) velocità di conduzione nervosa (NCV, *Nerve Conduction Velocity*); v) attività dell'ARSA nel liquor; vi) valutazioni neurologiche; vii) sopravvivenza.

Tutti i soggetti LI dello studio e alcuni soggetti EJ sono stati identificati dopo che un fratello aveva sviluppato i sintomi con successiva diagnosi di MLD, portando gli altri membri della famiglia all'esecuzione dei test genetici per la diagnosi.

E' stato inoltre effettuato uno studio con la formulazione crio-conservata di Libmeldy (studio 205756) che ha arruolato 9 pazienti.

Efficacia - capacità motorie

I soggetti con MLD ad esordio precoce, trattati con Libmeldy in fase pre-sintomatica, hanno mostrato uno sviluppo motorio normale ed una stabilizzazione o rallentamento della progressione della disfunzione motoria, misurata tramite la scala *Gross Motor Function Measure* (GMFM), una scala che misura l'abilità di deambulare in maniera indipendente.

Utilizzando un modello ANCOVA adattato all'età nella valutazione GMFM e nel trattamento, la differenza media tra i pazienti LI pre-sintomatici trattati e i pazienti LI non trattati di pari età dello studio NHx era del 71,0 % dopo 2 anni e del 79,8 % dopo 3 anni. Analogamente, la differenza media tra i pazienti EJ pre-sintomatici trattati e i pazienti EJ non trattati di pari età era del 52,4 % dopo 2 anni e del 74,9 % dopo 3 anni. Tali differenze di trattamento erano statisticamente significative ($p \leq 0,008$) a favore di Libmeldy. Anche se non statisticamente significativa, è stata anche osservata una chiara differenza nel punteggio totale GMFM tra pazienti EJ precocemente sintomatici trattati e pazienti EJ non trattati di pari età (28,7 % dopo 2 anni; valore $p = 0,350$ e 43,9 % dopo 3 anni; valore $p = 0,054$).

Complessivamente Libmeldy ha mostrato un'efficacia rimarchevole nei soggetti LI e EJ pre-sintomatici anche nella performance cognitiva (basata sulla misurazione del QI), che è risultata all'interno dei range di normalità dei soggetti sani per la vasta maggioranza dei soggetti trattati nella fase pre-sintomatica per tutta la durata del follow-up.

Efficacia - attività enzimatica

In tutti i pazienti trattati con Libmeldy è stato osservato il ripristino dell'attività di ARSA nel sistema ematopoietico, attraverso la ricostituzione progressiva dei livelli enzimatici nelle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC), che hanno raggiunto valori all'interno dell'intervallo fisiologico di riferimento entro 3 mesi dal trattamento e sono rimasti stabili entro - o al di sopra - dell'intervallo fisiologico per tutta la durata del follow-up.

In particolare, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'attività di ARSA nei PBMC a 2 anni dal trattamento rispetto al basale pre-trattamento sia nei pazienti pre-sintomatici (aumento di 20,0 volte; valore $p < 0,001$) sia nei pazienti precocemente sintomatici (aumento di 4,2 volte; valore $p = 0,004$).

Per quanto riguarda gli outcome secondari dello studio registrativo 201222, i risultati per la GMFC-MLD, VCN, test neuropsicologici e outcome riportati dai genitori sono stati coerenti con gli effetti visti sulla GMFM.

Sicurezza e tollerabilità

Con riferimento alla safety del trattamento, sebbene il numero di pazienti nel dataset di sicurezza di Libmeldy fosse limitato, il profilo di sicurezza era in linea con quello dei regimi di condizionamento mieloablativo utilizzati nei trapianti di cellule staminali.

L'unico evento avverso attribuito in maniera specifica a Libmeldy è stato lo sviluppo di anticorpi anti-ARSA che si è verificato in maniera non frequente (in soli 5 pazienti) senza significativo impatto né in termini di sicurezza del paziente né in termini di riduzione di efficacia clinica del prodotto.

La durata mediana del follow-up alla data di sottomissione del dossier per lo studio pivotal è stato di 5.4 anni (range: da 2.98 a 7.51 anni).

Ulteriori dati saranno raccolti nel post-marketing per confermare l'efficacia e la sicurezza fino a 15 anni di follow-up.

Mortalità

Per i *Late Infantile*, all'ultima visita riportata nello studio report, il follow-up medio per tutti i soggetti trattati è stato di 5.4 anni (range 2.98-7.51 anni) e tutti i soggetti erano vivi (sopravvivenza complessiva del 100%). Pertanto nessun tempo mediano di sopravvivenza è disponibile.

Per gli *Early Juvenile*, 2/11 (18%) soggetti trattati con Libmeldy sono deceduti per la progressione della malattia e 3 dei 12 (21%) dello TIGET NHx Study sono deceduti al momento dell'interim analysis. Comunque, nessuno dei soggetti *EJ pre-sintomatici* trattati è deceduto. Una differenza con una significatività statistica *borderline* è stata osservata per la sopravvivenza complessiva dei soggetti LI rispetto ai controlli di NHx (Log-rank non stratificato p value= 0.062) e per i soggetti EJ (HR stimato 1.85; log-rank p value= 0.537). L'effetto sulla sopravvivenza è sostanziale, in particolare nei pazienti pre-sintomatici.

Riconoscimento dell'innovatività

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi oncologici individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 08/04/2022 al 07/04/2025. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi>).

Tabella 4

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Libmeldy®	atidarsagene autotemcel	MLD	Innovativo	08/04/2022	07/04/2025

Costo del trattamento

Tabella 5

Principio attivo	atidarsagene autotemcel
ATC V livello	A16AB21
Specialità	Libmeldy®
Confezione	Libmeldy 2-10 x 10 ⁶ cellule/mL dispersione per infusione
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 4.744.900
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 2.875.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione
Numero confezioni per la durata del trattamento	La dose da somministrare e il numero totale di sacche da utilizzare sono definiti in base al numero totale di cellule CD34+ fornite, tenendo conto anche del peso del paziente al momento del trattamento
Costo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa	€ 2.875.000
Condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, secondo le modalità definite nell'accordo negoziale

Valutazioni Economiche

L'azienda ha presentato un'analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Libmeldy® è stata confrontata con la best supportive care (BSC). Nella tabella 6 si riportano le principali caratteristiche del modello farmaco-economico presentato dall'azienda.

Tabella 6

Popolazione oggetto di analisi	Bambini con forme infantili tardive (LI) o giovanili precoci (EJ), senza manifestazioni cliniche della malattia, e bambini con la forma giovanile precoce, che hanno ancora la capacità di camminare in modo autonomo ($GMFC \leq 1$) e prima dell'inizio del declino cognitivo ($QI \geq 85$)
Prospettiva analisi	Servizio Sanitario Nazionale
Comparatori	BSC
Orizzonte temporale	Lifetime
Tasso di sconto	3% annuo per costi e benefici
Outcome di salute	QALYs e Anni di vita guadagnati
Tipologia del modello	Modello di partitioned survival, con cicli di un mese
Fonti dati di efficacia	Studio clinico 20122 (NCT01560182) Programmi di accesso allargato
Fonti dati di utilità	I valori di utilità sono stati raccolti da Orchard Therapeutics in uno studio condotto nel Regno Unito - I punteggi di utilità della popolazione generale sono stati ottenuti dai valori indice di popolazione dell'EQ-5D (set di valori Time Trade Off - TTO, specifici per l'Italia). A causa della mancanza di valori indice EQ-5D per la popolazione generale al di sotto dei 18 anni, sono state utilizzati i valori dell'indice EQ-5D per la popolazione di età compresa tra i 18 e i 24 anni.
Fonti dati di costo	Tariffario DRG, Tariffario prestazioni specialistiche e ambulatoriali, analisi condotta dall'Ospedale San Raffaele
Tipologia di costi inclusi	Le voci di costo includono: farmaci, esami diagnostici, visite mediche specialistiche, ricoveri ospedalieri, visite da medico di medicina generale e pronto soccorso, materiale sanitario e servizi sociali. I costi di somministrazione di Libmeldy® comprendono lo screening pre-trapianto, per confermare l'idoneità dei pazienti, i ricoveri iniziali per effettuare valutazioni di base ed il prelievo di cellule staminali ematopoietiche dei pazienti, il condizionamento mieloablativo dei pazienti, il trapianto di cellule staminali geneticamente corrette ed il monitoraggio/ospedalizzazione di follow-up

Analisi di sensibilità	Univariata, probabilistica e analisi di scenario.
-------------------------------	---

Valutazione della qualità delle analisi farmacoeconomiche

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al. 2004. Su un totale di 31 criteri, 23 sono stati considerati pienamente rispettati, 4 parzialmente soddisfatti e 1 criterio non risulta applicabile.

Revisione dell'analisi di costo-efficacia a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

Alla luce del processo di revisione del modello fornito dall'azienda, di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata:

Tabella 7

Assunzioni	Fonti e giustificazioni	Gestione dell'incertezza
L'effetto della terapia con Libmeldy® durerà per tutta la vita nei pazienti LI ed EJ pre-sintomatici <i>full responder</i> perché è perché è in grado di ripopolare il cervello con cellule staminali contenenti copie corrette del gene ARSA, capaci di autoreplicarsi e di sintetizzare l'enzima arilsulfatasi A mancante, prevenendo così l'insorgenza di manifestazioni cliniche della malattia	Concettualizzazione del modello da parte di clinici esperti	Analisi di scenario cfr Tabella 8 p. 1 e p. 5
Libmeldy® interromperà la progressione della malattia a GMFC-MLD 2 nei pazienti LI e EJ pre-sintomatici con risposta parziale e GMFC 3 per i pazienti con risposta parziale EJ precocemente sintomatica per tutta la vita perché alcuni pazienti possono sperimentare una stabilizzazione della progressione della malattia dopo che si è verificato un danno irreversibile. Una volta che si è verificato l'attecchimento delle cellule con correzione genica e il miglioramento dei livelli dell'enzima ARSA, si può prevenire un'ulteriore progressione della malattia. Le cellule innestate in questi pazienti sono in grado di rilasciare gli enzimi ARSA a una velocità e concentrazione sufficienti per prevenire ulteriori danni cellulari	Concettualizzazione del modello da parte di clinici esperti	Analisi di scenario cfr Tabella 8 p. 2
Libmeldy® richiede un certo tempo affinché gli effetti diventino evidenti per i pazienti EJ sintomatici, dato il tempo necessario per l'attecchimento delle cellule con il gene ARSA corretto nel cervello e la sintesi dell'enzima arilsulfatasi A. I pazienti LI ed EJ pre-	Opinione di clinici esperti	Analisi di scenario cfr Tabella 8 p. 3

sintomatici saranno trattati prima dell'insorgenza dei sintomi, in modo che l'attecchimento avvenga prima dell'insorgenza dei sintomi		
Libmeldy® rallenterà la progressione della malattia nei pazienti LI e EJ <i>partial responder</i> piuttosto che arrestarla perché in questi pazienti possono verificarsi alcuni danni irreversibili, prima dell'attecchimento delle cellule con il gene ARSA corretto e dell'aumento dei livelli dell'enzima arilsulfatasi A, portando ad un certo grado di progressione della malattia. Tuttavia, la progressione si verificherebbe a un ritmo più lento rispetto ai pazienti non trattati	Concettualizzazione del modello da parte di clinici esperti	Analisi di scenario cfr Tabella 8 p. 4

Modifiche apportate al modello farmaco-economico trasmesso dall'azienda

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Il prezzo di Libmeldy® è stato imputato al netto delle riduzioni di legge e al netto dello sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, applicato secondo le modalità definite nell'accordo negoziale, in base al numero di pazienti che si prevede di trattare.
2. È stata considerata una coorte combinata di pazienti (62,5% LI pre-sintomatica: 18,75% EJ pre-sintomatica: 18,75% EJ precocemente sintomatica).

Risultati della valutazione farmaco-economica dopo la revisione

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono pari a:

Tabella 8

Valori attesi scontati	BSC [A]	atidarsagene autotemcel [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali	██████	██████		
Anni di vita	9,5	27,6	18,1	€ 117.443
QALYs	-3,7	19,6	23,3	€ 91.465

Analisi di scenario a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di atidarsagene autotemcel vs. BSC dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella 9 presenta i risultati dell'analisi di scenario. In quasi tutte le simulazioni effettuate, l'ICER si attesta intorno al valore del caso base, ad eccezione di due scenari a cui sono associati rispettivamente un ICER massimo di € 236.526/QALY e un ICER minimo di € 56.139 per QALY.

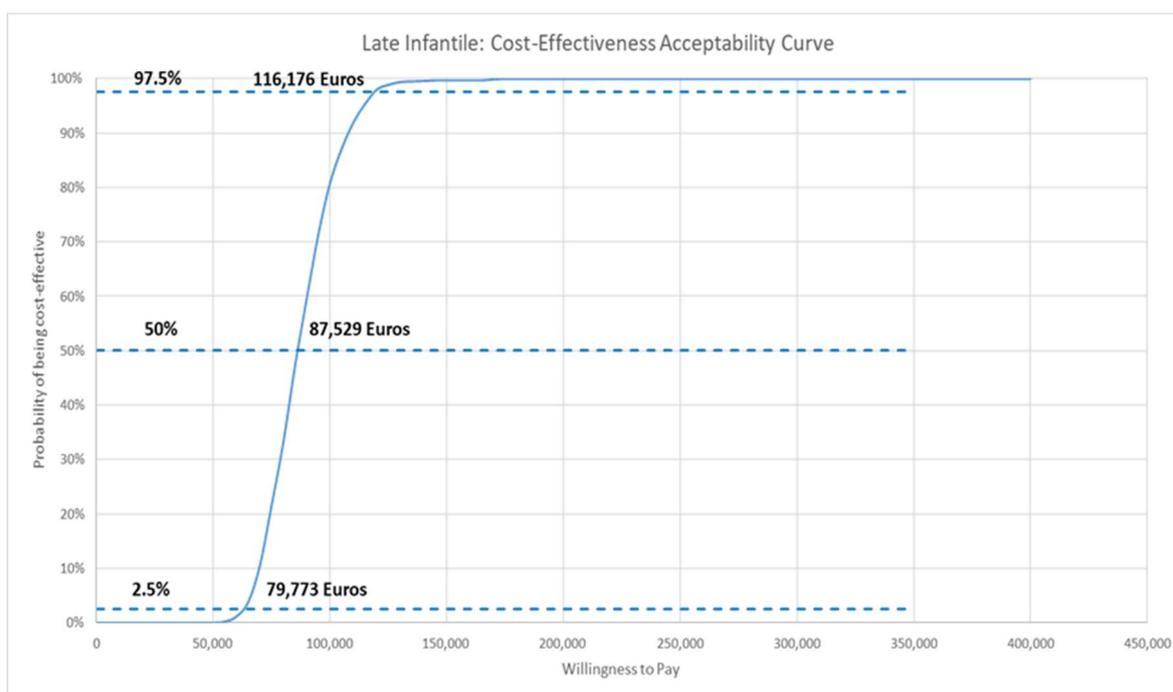
Tabella 9

	Assunzioni	Input parametro UVE	ICER (QALY)
1	L'effetto della terapia con Libmeldy® durerà per tutta la vita nei pazienti LI ed EJ pre-sintomatici <i>full responder</i>	Late infantile Time to Progression (months) Applied to GMFC-MLD 0 patients = 120 mesi	€ 122.173
		Pre-symp. Early Juvenile Time to Progression (months) Applied to GMFC-MLD 0 patients = 120 mesi	€ 137.713
2	Libmeldy® interromperà la progressione della malattia a GMFC-MLD 2 nei pazienti LI e EJ pre-sintomatici con risposta parziale e GMFC 3 per i pazienti con risposta parziale EJ precocemente sintomatica per tutta la vita (100 anni).	Late infantile: Duration of stabilisation (years)=20	€ 108.822
		Pre-symp. Early Juvenile: Duration of stabilisation (years)=20	€ 94.945
		Symp. Early Juvenile: Duration of stabilisation (years)=20	€ 97.099
3	Libmeldy® richiede un certo tempo affinché gli effetti diventino evidenti per i pazienti EJ sintomatici (6 mesi).	Symp. Early Juvenile: Time to OTL-200 engraftment (months): 12 mesi	€ 92.278
4	Libmeldy® rallenterà la progressione della malattia nei pazienti LI e EJ <i>partial responder</i>	Progression modifier: 2	
		LI	€ 95.801
		Pre-Symp	€ 92.382
		Symp	€ 92.270
		Progression modifier: 5	
		LI	€ 95.342
Pre-Symp	€ 91.521		
Symp	€ 90.404		
5	Orizzonte temporale lifetime	10 anni	€ 236.526
6	Fonte dato di storia naturale: TIGET	Elgun, 2019	€ 93.337
		Kehrer, 2011	€ 93.274
7	A seguito di programmi di screening viene trattato un numero più alto di pazienti	Accordo negoziale	€ 56.139
8	Proporzione di pazienti della popolazione combinata: LI pre-sintomatica 62,5%; EJ pre-sintomatica 18,75%; EJ precocemente sintomatica 18,75%.	Late Infantile (Pre-Symptomatic) = 2,5% Early Juvenile (Pre-Symptomatic) = 2,5% Early Juvenile (Symptomatic)= 95%	€ 156.278
		Late Infantile (Pre-Symptomatic) = 70% Early Juvenile (Pre-Symptomatic)= 15% Early Juvenile (Symptomatic)= 15%	€ 90.267
		Late Infantile (Pre-Symptomatic)= 33,33% Early Juvenile (Pre-Symptomatic)= 33,33% Early Juvenile (Symptomatic)= 33,33%	€ 96.374

Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC)

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1. Curva di accettabilità di atidarsagene autotemcel vs. BSC



Iter regolatorio del prezzo e della rimborsabilità

Tabella 10

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	10 dicembre 2020
Parere del Segretariato HTA	16 febbraio 2021
Parere della CTS	17, 18, 19 marzo 2021 06 -09, 12 aprile 2021
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio	05, 06, 07 maggio 2021

https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1	
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi	06 -09, 12 aprile 2021
Parere del CPR	15, 16 e 17 dicembre 2021
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi
Deliberazione del CdA	24 febbraio 2022
Pubblicazione in GU	7 aprile 2022
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	14 Aprile 2022
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	09 Maggio 2022

Registri di monitoraggio

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Libmeldy® nel momento in cui saranno richiesti dalle Commissioni AIFA, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Libmeldy®

In considerazione dell'estrema rarità della malattia e dei dati di epidemiologici noti, il caso base riflette il numero di pazienti eleggibili al trattamento nel periodo considerato. Se dovessero emergere dati epidemiologici diversi - ad esempio in seguito all'attivazione di campagne di screening – il presente report verrà di conseguenza aggiornato.