

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA**Area:** FARMACI E DISPOSITIVI**DETERMINAZIONE - GSA (con firma digitale)****N.** G17364 **del** 18/12/2025**Proposta n.** 50402 **del** 16/12/2025**Oggetto:**Commissione Regionale di esperti per la terapia genica nel trattamento della β talassemia ed Anemia falciforme**Proponente:**

Estensore

CAROCCI ALESSIA

_____firma elettronica_____

Responsabile del procedimento

MENSURATI MARZIA

_____firma elettronica_____

Responsabile dell' Area

M. MENSURATI

_____firma digitale_____

Direttore Regionale

A. URBANI

_____firma digitale_____

Firma di Concerto

OGGETTO: Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento con il farmaco exagamglogene autotemcel (Casgevy™) e nomina Commissione di Esperti per la terapia genica nel trattamento della β talassemia ed Anemia falciforme.

**IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE
SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA**

Su proposta del Dirigente dell'Area Farmaci e dispositivi;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni concernente: "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni";

VISTA la L.R. del 18 febbraio 2002, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 *"Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale"* e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale 25 maggio 2023, n. 234 con la quale è stato conferito l'incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria al dott. Andrea Urbani;

VISTA la determinazione n. G16551 del 7.12.2023 con la quale viene conferito l'incarico di Dirigente Area Farmaci e Dispositivi della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria alla dott.ssa Marzia Mensurati ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTA la determinazione n. D0242 del 29/01/2010 avente come oggetto "Integrazioni e modifica al decreto n. U0073";

VISTA la determinazione n. D1022 del 08/03/2010 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche alla determinazione n. D0242 del 29/01/2010";

VISTA la determinazione n. D4125 del 06/10/2010 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche alla determinazione n. D1022 del 08/03/2010";

VISTA la determinazione n. B0341 del 24/01/2011 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche alla determinazione n. D4125 del 06/10/2010";

VISTA la determinazione n. G04195 del 11 dicembre 2013 "Integrazioni dell'elenco dei centri abilitati alla prescrizione dei medicinali biologici di cui al decreto Commissariale n.73 del 23.11.2009;

VISTA la determinazione n. G01523 del 12/02/2014 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. U0073 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento"

VISTA la determinazione n. G08697 del 17/6/2014 "Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. U0073 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento";

TENUTO CONTO dell'Atto di Organizzazione G10120 del 26.07.2024 Rinnovo della Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) 2024 della Regione Lazio e del successivo Atto di Organizzazione G12932 del 02.10.2024 di Integrazione dei componenti della Commissione

Regionale del Farmaco (CoReFa) 2024 della Regione Lazio nominata con Atto di Organizzazione G10120 del 26.07.2024;

CONSIDERATA la disponibilità del farmaco **Casgevy** (*exagamglogene autotemcel*), preparazione autologa costituita da una popolazione arricchita di cellule CD34+ geneticamente modificate, contenente cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC). Con indicazione terapeutica autorizzata:

- β talassemia
- Anemia falciforme

CONSIDERATA la necessità di garantire un equo accesso regionale al trattamento con exagamglogene autotemcel (Casgevy), secondo il percorso già individuato per le altre terapie avanzate, attraverso la declinazione di un'organizzazione locale che permetta il coordinamento tra diverse attività e le diverse competenze regionali;

PRESO ATTO della costituzione di una Commissione Regionale di esperti per la terapia genica nel trattamento della β talassemia ed Anemia falciforme di seguito indicata:

- Marco Marziali Policlinico Umberto I;
- Michela Ribersani Policlinico Umberto I;
- Anna Paola Iori Policlinico Umberto I;
- Caterina Giovanna Valentini, Fondazione Policlinico Gemelli;
- Patrizia Chiusolo Fondazione Policlinico Gemelli;
- Franco Locatelli Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
- Mattia Algeri Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
- Nicolina Ardu Ospedale Sant' Eugenio;
- Gianna Barella Ospedale San Camillo Forlanini;
- Antonio Addis Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1;
- Marzia Mensurati Area farmaci e Dispositivi della Regione Lazio.

VISTO il Documento “Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento con il farmaco exagamglogene autotemcel (Casgevy™)” definito dalla commissione di esperti di cui sopra e approvato dalla CoReFa nella seduta del 10/12/2025, allegato e parte integrante del presente provvedimento;

PRESO ATTO dei seguenti centri trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) quali centri di somministrazione per la terapia genica nella Regione Lazio:

- UOC Ematologia- Policlinico Umberto I,
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,
- Fondazione Policlinico Gemelli;

DETERMINA

per i motivi di cui in premessa che si intendono integralmente riportati ed approvati:

- di recepire la Commissione di Esperti Regionali per la terapia genica nel trattamento della β talassemia ed Anemia falciforme come di seguito indicata:
 - Marco Marziali Policlinico Umberto I;
 - Michela Ribersani Policlinico Umberto I;
 - Anna Paola Iori Policlinico Umberto I;
 - Caterina Giovanna Valentini, Fondazione Policlinico Gemelli;
 - Patrizia Chiusolo Fondazione Policlinico Gemelli;
 - Franco Locatelli Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
 - Mattia Algeri Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
 - Nicolina Ardu Ospedale Sant' Eugenio;

- Gianna Barella Ospedale San Camillo Forlanini;
- Antonio Addis Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1;
- Marzia Mensurati Area farmaci e Dispositivi della Regione Lazio.
- di recepire il documento CoReFa “Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento con il farmaco exagamglogene autotemcel (Casgevy™)” allegato e parte integrante del presente procedimento;
- di definire i seguenti Centri trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) quali centri di somministrazione per la terapia genica:
 - Policlinico Umberto I,
 - Ospedale Pediatrico Bambin Gesù,
 - Fondazione Policlinico Gemelli.

Il Presente provvedimento integra la Determinazione Regionale G17201 del 17.12.2024 e sarà portato a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. ed Ospedaliere, agli IRCCS, agli Ospedali Classificati, agli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici e resa disponibile sul sito web della Regione Lazio all’indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla Sanità.

Il Direttore
Andrea Urbani



Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento con il farmaco exagamglogene autotemcel (Casgevy™)

Documento del Gruppo di Lavoro
Preparato per la Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)
Regione Lazio



Dicembre 2025

Gruppo di Lavoro

Coordinamento

Marzia Mensurati, Fausta Mazzucca
*Area Farmaci e Dispositivi Medici,
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio, Roma*

Marco Marziali
*Centro Regionale Talassemie e Microcitemie
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Policlinico Umberto I, Roma*

Maurizio Martelli, Anna Paola Iori, Walter Barberi, Michela Ribersani
Ematologia, Policlinico Umberto I, Roma

Raimondo De Cristofaro, Valerio De Stefano, Caterina Giovanna Valentini
Servizio e DH di Ematologia, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Nicola Piccirillo, Simona Sica, Patrizia Chiusolo
Ematologia, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Franco Locatelli, Mattia Algeri
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Nicolina Ardu, Laura Maffei
*DH Talassemia
Centro Regionale Anemie Rare e Disturbi del Metabolismo del Ferro
Ospedale Sant' Eugenio, Roma*

Gianna Barella, Stefano Mancini
*DH Talassemia e Emoglobinopatie,
Ospedale San Camillo Forlanini, Roma*

Federica Patrizi
DH per le Talassemie, Ospedale Sandro Pertini, Roma

Valerio De Stefano
Centro Malattie Rare Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Piera Giovangrossi
DH Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Maria Goretti, Latina

Laura Fontana
DH del Servizio di Medicina Trasfusionale, Ospedale Bel Colle, Viterbo

Fabio Cruciani, Silvia Alessio, Antonio Addis
Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, Roma

INDICE

1. PREMESSA
2. EPIDEMIOLOGIA
3. ESTRATTO DELLE EVIDENZE REGISTRATIVE SUL FARMACO
4. PERCORSO DI TRATTAMENTO DEL FARMACO
5. GOVERNANCE REGIONALE
 - a) LA COMMISSIONE REGIONALE
 - b) RETE DEI CENTRI PER LA CURA DELLA TALASSEMIA E ANEMIA FALCIFORME
 - c) I CENTRI DI TRAPIANTO CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT)
6. FLOW CHART PER TRATTAMENTO CON IL FARMACO
 - a) BETA TALASSEMIA
 - b) ANEMIA FALCIFORME
7. TABELLE RIASSUNTIVE I CRITERI DI INCLUSIONE E ESCLUSIONE AL TRATTAMENTO SECONDO SCHEDE DI MONITORAGGIO AIFA
8. REFERENZE
9. ALLEGATO - VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITÀ CSE 17-21/02/2025

Premessa

La β -talassemia rappresenta una patologia ematologica grave, caratterizzata da un'anemia marcata a esordio precoce nelle forme maggiori, per le quali l'attuale standard terapeutico consiste in un programma trasfusionale cronico e continuativo. Le complicanze principali derivano dal sovraccarico marziale secondario alle trasfusioni ripetute, che determina nel lungo termine danno cardiaco (scompenso cardiaco congestizio, aritmie, morte improvvisa) e significativa morbidità correlata all'accumulo di ferro a livello epatico e delle ghiandole endocrine. L'anemia severa comporta inoltre una ridotta tolleranza allo sforzo e un marcato affaticamento, con impatto rilevante sulla qualità di vita dei pazienti.

Attualmente, le uniche opzioni di trattamento curativo per la Talassemia Trasfusione-Dipendente sono il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) e una terapia di *gene addition* (betibeglogene autotemcel; Zynteglo), la cui autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE è stata ritirata su richiesta del titolare dell'autorizzazione. Esistono rischi significativi associati all'allo-HSCT, come infezioni gravi, fallimento dell'attecchimento e malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), alcuni dei quali possono essere fatali. Di conseguenza, il trapianto di midollo osseo è proposto principalmente a soggetti che dispongono di un donatore consanguineo (HLA) compatibile di età <16 anni e che non presenta un sovraccarico di ferro significativo.

A causa della necessità di un donatore HLA-compatibile consanguineo, l'allo-HSCT è disponibile per meno del 25% dei pazienti eleggibili, mentre il resto dei pazienti richiede trasfusioni e chelazione per tutta la vita. I trapianti che utilizzano fonti alternative di donatori, come sangue cordonale non correlato o donatori aploidentici, rimangono sperimentali a causa del maggiore rischio di fallimento dell'attecchimento e di GvHD (Mathews et al., 2014).

L'assenza di donatori idonei, i rischi significativi associati al trapianto e la necessità di terapia immunosoppressiva post-trapianto per prevenire la GvHD indicano la necessità di una strada alternativa. In tale contesto la terapia genica rappresenta un approccio importante nei pazienti con β -talassemia grave che non dispongono di donatore HLA identico.

Epidemiologia

La **β -talassemia** è uno dei più comuni disordini autosomici recessivi a livello mondiale, con un'alta prevalenza nelle popolazioni del Mediterraneo (5%-15%), del Medio Oriente e dell'Asia occidentale (2%-5%), del Sud-Est asiatico (fino al 10%) e dell'Asia meridionale (fino al 18%) (Colah et al., 2010). A causa delle migrazioni della popolazione, la β -talassemia è presente anche nell'Europa settentrionale, nel Nord e Sud America, nei Caraibi e in Australia. Attualmente, la popolazione mondiale vivente di pazienti con β -talassemia major è stimata in circa 200.000 soggetti registrati e in trattamento.

L'incidenza e la prevalenza dell'**anemia falciforme** variano geograficamente. Una recente revisione sistematica della letteratura (RS) sull'epidemiologia globale ha rilevato che la prevalenza alla nascita dell'anemia falciforme (bambini ≤ 1 anno), misurata principalmente

attraverso programmi di screening neonatale, era più elevata in diversi Paesi dell'Africa sub-sahariana (500-2000/100.000), in Sud America e nelle isole dei Caraibi (20-1000/100.000); negli Stati Uniti e nei Paesi europei inclusi nella RS, la prevalenza alla nascita risultava $\leq 500/100.000$ (Colombatti et al., 2022).

In Europa, la SCD si manifesta con tassi sproporzionatamente elevati tra gli individui di origine africana e, in misura minore, tra quelli di origine mediorientale, mediterranea, indiana e asiatica. Nel continente europeo, la prevalenza della SCD è aumentata rapidamente e si prevede un ulteriore incremento in conseguenza dei flussi migratori in corso.

Casgevy (*exagamglogene autotemcel*) è una preparazione autologa costituita da una popolazione arricchita di cellule CD34+ geneticamente modificate, contenente cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC). Tali cellule sono sottoposte a editing genomico ex vivo mediante tecnologia CRISPR/Cas9, mirato alla regione enhancer eritroide-specifica del gene BCL11A.

Indicazioni terapeutiche approvate:

β talassemia

- 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.**

Anemia falciforme

- 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.**

Estratto delle evidenze registrative del farmaco Casgevy

L'efficacia di Casgevy è stata valutata in pazienti adolescenti e adulti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) o anemia falciforme (SCD) in due studi in aperto a braccio singolo (studio CLIMB-THAL 111 e studio CLIMB-SCD 121) e in uno studio di follow-up a lungo termine per gli esiti di qualità della vita (studio CLIMB 131). Lo studio 111 è uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in corso, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Casgevy in pazienti adulti e adolescenti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente. Dopo il completamento di 24 mesi di follow-up nello studio 111, i pazienti sono stati invitati ad arruolarsi nello studio 131, uno studio sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine, in corso. I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'anamnesi di fabbisogno di almeno 100 mL/kg/anno o 10 unità/anno di trasfusioni di RBC nei 2 anni precedenti l'arruolamento. I pazienti dovevano avere inoltre un performance status secondo la scala di Lansky o di Karnofsky $\geq 80\%$. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se era disponibile un donatore consanguineo di HSC con HLA compatibile. I pazienti che avevano un livello di ferro cardiaco severamente elevato (ossia pazienti con T2* cardiaco inferiore a 10 ms mediante risonanza magnetica [RM]) o epatopatia in fase avanzata sono stati esclusi dallo studio. La RM del fegato è stata eseguita in tutti i pazienti. I pazienti con risultati della RM che dimostravano una concentrazione di ferro epatico ≥ 15 mg/g sono stati sottoposti a biopsia epatica per ulteriore valutazione. I pazienti con biopsia epatica che evidenziava fibrosi a ponte o cirrosi sono stati esclusi. Dei 59 pazienti che hanno iniziato la mobilizzazione nello studio 111, 3 pazienti (5,1%) hanno interrotto lo studio prima dell'infusione di Casgevy, tutti per revoca del consenso.

Popolazioni speciali su cui il farmaco non è stato studiato e l'efficacia e sicurezza non è stata ancora stabilita.

- *pazienti di età > 35 anni*
- *pazienti di età < 12 anni*
- *pazienti con compromissione renale, definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 mL/min/1,73 m²*
- *pazienti con compromissione epatica*
- *pazienti con infezione da HIV-1, HIV-2, HBV o HCV*
- *Pazienti con precedente trapianto di HSC*

Di seguito sono riportate le sintesi delle caratteristiche e dei risultati degli interim analysis degli studi CLIMB-THAL 111 (data cut Aprile 2023) e CLIMB-SCD 121 (data cut Giugno 2023) e dello studio a lungo termine CLIMB 131 pubblicati sulla rivista New England Journal of Medicine (tabelle 1-4)

Tabella 1. Studio CLIMB_THAL 111(NCT03655678) Locatelli et al., 2024

Studio	Paese	Disegno di studio	Partecipanti	Intervento	Follow-up	Misure di esito	Risultati efficacia	Risultati sicurezza
CLIMB_THAL 111 (NCT03655678) Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390(18):1663-1676. doi:10.1056/NEJMoA2309673	Canada, Germania, Italia, Regno Unito e Stati Uniti (13 siti)	Fase 3, <i>open-label</i> a gruppo singolo Interim analysis (<i>data cut</i> : Aprile 2023)	Popolazione Totale (Full Analysis): n:52 pz con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che ricevono exa-cel (singola dose endovena). Popolazione Efficacia Primaria: 35 pz (≥ 16 mesi di <i>follow-up</i>). Età: 12-35 anni. 35% (18/52) adolescenti (12-<18 anni). Gravità della Malattia: malattia grave, storia di trasfusioni di ≥ 100 ml di globuli rossi concentrati/kg di peso corporeo/anno o 10 unità di globuli rossi concentrati/anno per 2 anni prima dello <i>screening</i> .	Terapia: Exagamglogene autotemcel (exa-cel): terapia cellulare non virale che utilizza l'editing genetico CRISPR-Cas9 delle cellule staminali ematopoietiche (HSPCs) autologhe CD34+. Obiettivo: Riattivare la sintesi dell'emoglobina fetale (HbF) tramite l'editing della regione <i>enhancer</i> eritroide-specifica del gene <i>BCL11A</i> . Dose: mediana 7.5×10^6 CD34+ cellule/kg (range, 3.0×10^6 a 19.7×10^6)	20.4 mesi (range, 2.1 a 48.1 mesi) al <i>cutoff</i> dell'interim analysis. I pazienti sono stati indirizzati a uno studio di <i>follow-up</i> a lungo termine di 13 anni (CLIMB-131) dopo 2 anni.	Esito Primario: Indipendenza dalla trasfusione (TI): media ponderata emoglobina ≥ 9 g/dl senza trasfusioni di globuli rossi per ≥ 12 mesi. Esiti Secondari: - media emoglobina per ≥ 6 mesi senza trasfusioni di globuli rossi di ≥ 9 g/dl. - Durata della TI, - Concentrazioni di emoglobina totale e fetale (HbF), - Riduzione delle trasfusioni, - Misura del sovraccarico di ferro - Misure di eritropoiesi inefficace - Esiti riferiti dai pazienti (PROs: EQ VAS, FACT-G, BMTS). Sicurezza: Attecchimento di neutrofili e piastrine, eventi avversi (AEs) e mortalità.	Indipendenza dalla Trasfusione (TI): 32/35 (91%) pz ($P < 0.001$ vs ipotesi nulla del 50% di risposta). Durata della Risposta: Tutti i pazienti in TI per tutta la durata del <i>follow-up</i> , media: 22.5 mesi (range, 13.3 a 45.1 mesi). Emoglobina Totale (Durante TI): media 13.1 g/dL. Emoglobina Fetale (HbF) (Durante TI): media 11.9 g/dL, Cessazione Trasfusioni globuli rossi: 48/52 pz (92%) (media: 35.2 giorni dopo l'infusione di exa-cel). Cessazione Chelazione: 10/28 pz interruzione terapia rimozione del ferro Miglioramento Eritropoiesi: riduzione dell'eritropoiesi inefficace Risultati PROs: Miglioramenti sostanziali e sostenuti	Eventi Avversi (AEs): Tutti (100%) ≥ 1 AE. AEs di Grado 3 o 4: 46 pz (88%) AEs di Grado 3 o 4, più comuni neutropenia febbrile (54%), stomatite (40%), anemia (38%) e calo della conta piastrinica/trombocitopenia a (35%). Eventi Avversi Gravi (SAEs): 17 (33%) Malattia Veno-Occlusiva (VOD): 5 (10%) VOD epatica, attribuita al condizionamento con busulfan. Tutti i casi si sono risolti con defibrotide. AEs Correlati a Exa-cel: 2 pz SAEs correlati a exa-cel (cefalea, sindrome da distress respiratorio acuto e sindrome da polmonite idiopatica; ritardato attecchimento e trombocitopenia). Attecchimento neutrofili e piastrine in tutti i 52 pz. Tempo mediano: 29 giorni (neutrofili) e 44 giorni (piastrine). Cancro/Decessi: Nessuno
Conclusioni degli autori: I dati di questa analisi intermedia dimostrano che una singola infusione di exa-cel determina un aumento precoce e prolungato dei livelli sia di emoglobina totale che di emoglobina fetale, con conseguente indipendenza trasfusionale duratura e miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da beta-talassemia.								

Tabella 2. Studio di estensione da coorte trial CLIMB THAL-111 (NCT03655678) per risultati di qualità della vita su adulti e adolescenti

Studio	Paese	Disegno di studio	Partecipanti	Intervento	Follow-up	Misure di esito	Risultati
CLIMB THAL-111 (NCT03655678) e CLIMB-131 (NCT04208529) de la Fuente J, Frangoul H, Lang P, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia After Exagamglogene Autotemcel. <i>Blood Adv.</i> Published online August 19, 2025.	Canada, Germania, Italia, Regno Unito Stati Uniti.	Studio clinico di Fase 3 in aperto (<i>open-label</i>), di dosaggio singolo (CLIMB THAL-111) con studio di estensione a lungo termine (CLIMB-131).	N: 54 $\geq$ 16 mesi di <i>follow-up</i> . n=35 e n=19 adolescenti con TDT e storia di trasfusioni $\geq$ 100 mL/kg/anno o $\geq$ 10\$U/anno di globuli rossi concentrati per i 2 anni precedenti lo <i>screening</i> , indicativi di malattia grave.	Exagamglogene autotemcel (exa-cel), terapia cellulare <i>ex vivo one-time</i> (una tantum) con editing genetico CRISPR-Cas9, somministrata per via endovenosa. Il trattamento richiede un condizionamento mieloablativo con busulfan.	Mediana al momento del <i>data cut</i> (Agosto 2024) era di 38.4 mesi. Adulti: fino a 48 mesi Adolescenti: fino a 24 mesi.	Adulti: EQ-5D-5L (Visual Analog Scale [VAS] e indici di utilità sanitaria US/UK) e FACT-BMT (incluso FACT-G [Generale] e BMTS [sottoscala trapianto di midollo osseo]). Adolescenti: EQ-5D-Y (VAS) e Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). * L'obiettivo era valutare i cambiamenti rispetto al <i>baseline</i> che superassero le Differenze Minime Clinicamente Importanti (MCIDs).	Adulti (fino a Mese 48, n=9): - punteggi EQ-5D-5L migliorati e hanno superato differenza minima clinicamente importante (MCIDs) - punteggio FACT-G totale e il - punteggio BMTS sono migliorati in modo sostanziale e sostenuto superando le MCIDs - Miglioramenti sostenuti in tutte e quattro le sottoscale FACT-G (benessere fisico, sociale/familiare, emotivo e funzionale) Adolescenti (fino a Mese 24, n=15): - aumento punteggio medio EQ-5D-Y VAS e - miglioramento nel punteggio totale PedsQL dal <i>baseline</i> , con miglioramenti sostenuti; - miglioramento del punteggio totale PedsQL ha superato l'MCID. - Miglioramenti sostenuti nei sottocomponenti della salute fisica e psicosociale. Gli adolescenti hanno riferito miglioramenti nei livelli di energia (riduzione della fatica).

Tabella 3. Studio anemia falciforme CLIMB SCD-121 (NCT03745287) Frangoul et al. 2024

Studio	Paese	Disegno di studio	Partecipanti	Intervento	Follow-up	Misure di esito	Risultati efficacia	Risultati sicurezza
CLIMB_SCD 121 (NCT03745287) Frangoul H., Locatelli F., Sharma A., Bhatia M., Mapara M., Molinari L., et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine. 2024;390(18):1649-1662. Epub 2024/04/25. DOI: 10.1056/NEJMoa2309676.	Belgio, Canada, Francia, Germania Italia, Regno Unito e Stati Uniti (16 siti)	Fase 3, <i>open-label</i> a gruppo singolo Interim analysis (<i>data cut</i> : Giugno 2023)	Popolazione Totale (Full Analysis Population): 44 pazienti hanno ricevuto exa-cel. Popolazione di Efficacia Primaria: 30 pz (≥16 mesi dopo l'infusione). Età 12-35 anni Gravità malattia: anemia falciforme (SCD) grave, storia di almeno due crisi vaso-occlusive (VOC) severe in ciascuno dei 2 anni precedenti lo screening. Tasso Annualizzato VOC (storico): Media di 4.1 VOC severe/anno.	Terapia: Exagamglogene autotemcel (exa-cel): terapia cellulare non virale che utilizza l'editing genetico CRISPR-Cas9 delle cellule staminali ematopoietiche (HSPCs) autologhe CD34+. Obiettivo: Riattivare la sintesi dell'emoglobina fetale (HbF) tramite l'editing della regione <i>enhancer</i> eritroide-specifica del gene <i>BCL11A</i> . Dose: mediana 4.0×10^6 CD34+ cellule/kg (range, 2.9×10^6 a 14.4×10^6)	Mediana di 19.3 mesi (range, 0.8 a 48.1 mesi) dopo l'infusione di exa-cel. 17 pazienti (39%) hanno completato lo studio di 2 anni e si sono iscritti allo studio di follow-up a lungo termine (CLIMB-131).	Esito Primario: Libertà da qualsiasi crisi vaso-occlusiva severa (VOC-free) per almeno 12 mesi consecutivi. Esiti Secondari: - Libertà da ospedalizzazione per crisi vaso-occlusive severe per almeno 12 mesi consecutivi - Durata VOC-free - Libertà da crisi vaso-occlusive severe per almeno 9 mesi consecutivi - Concentrazione di emoglobina (totale e fetale), - Marcatori di emolisi, <i>Engraftment</i> di neutrofili e piastrine, - Esiti riferiti dai pazienti (PROs: ASCQ-Me, EQ VAS, Bone Marrow Transplantation Subscale, Pain Numeric Rating System) Sicurezza: Attecchimento di neutrofili e piastrine, eventi avversi (AEs) e mortalità; valutazioni di laboratorio e segni vitali	Libertà da qualsiasi crisi vaso-occlusiva severa: 29/30 (97%) pz (P<0.001vs ipotesi nulla del 50% di risposta). Libertà da ospedalizzazione per crisi vaso-occlusive severe: 30/30 (100%) pz (P<0.001). * Durata VOC-Free: 22.4 mesi (range, 14.8 a 45.5). * Emoglobina Totale: Livelli normali o quasi-normali mantenuti. Media a Mese 6: 12.5 g/dL. Emoglobina Fetale (HbF): Media a Mese 6: 43.9% dell'Hb totale Marcatori di Emolisi: Normalizzazione dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH) entro il Mese 9 e aumento dei livelli di aptoglobina, indicando la risoluzione dell'emolisi intravascolare. Esiti PROs: Miglioramenti clinicamente significativi nell'HRQoL (da EQ VAS e Bone Marrow Transplantation Subscale) al Mese 24 Riduzione del dolore (score Pain Numeric Rating System ridotto di -1.7 punti al Mese 24).	Eventi Avversi (AEs): 42 pz (95%) hanno avuto AEs di Grado 3 o 4, i più comuni: stomatite (55%), neutropenia febbrile (48%) e calo della conta piastrinica (48%). Eventi Avversi Gravi (SAEs): 20 pz (45%); nessuno è stato ritenuto correlato alla terapia con exa-cel dagli sperimentatori Malattia Veno-Occlusiva (VOD): 5 (10%) VOD epatica, attribuita al condizionamento con busulfan. Tutti i casi si sono risolti con defibrotide. AEs Correlati a Exa-cel: 2 pz SAEs correlati a exa-cel (cefalea, sindrome da distress respiratorio acuto e sindrome da polmonite idiopatica; ritardato attecchimento e trombocitopenia). Attecchimento neutrofili e piastrine in tutti i 44 pz. Tempo mediano: 27 giorni (neutrofili) e 35 giorni (piastrine). Cancro/Decessi: Nessuno (solo un decesso per COVID-19)
Conclusioni degli autori: I risultati di questo studio hanno dimostrato che l'aumento dei livelli di emoglobina fetale e di emoglobina totale indotto da Exa-cel ha eliminato le crisi vaso-occlusive per 12 mesi consecutivi o più in quasi tutti i pazienti (29 su 30) al momento del cutoff dei dati. Il trattamento con Exa-cel è stato inoltre ha mostrato una riduzione dell'emolisi.								

Tabella 4. Studio di estensione da coorte trial CLIMB SCD-121 (NCT03745287) per risultati di qualità della vita su adulti e adolescenti

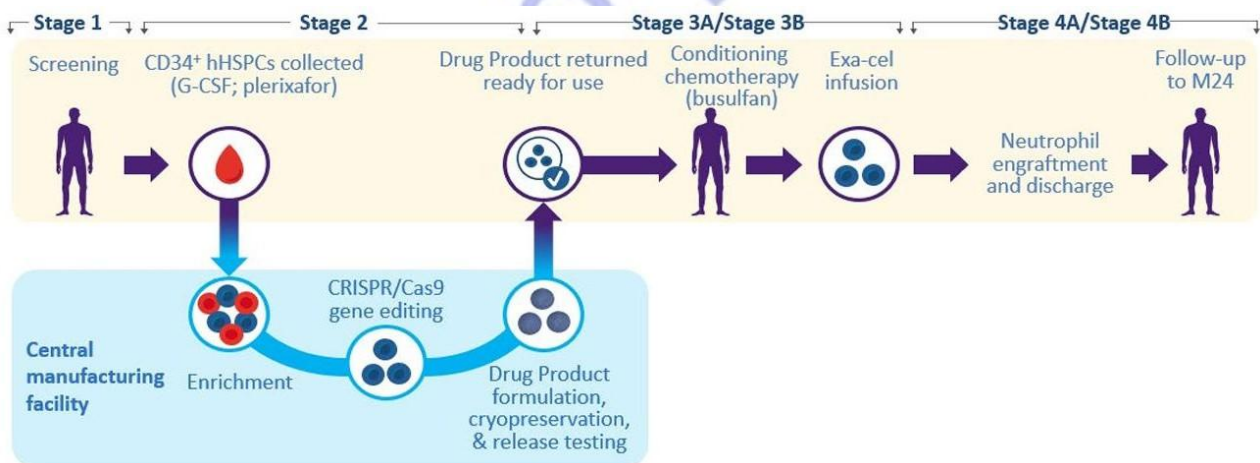
Studio	Paese	Disegno di studio	Partecipanti	Intervento	Follow-up	Misure di esito	Risultati
CLIMB SCD-121 (NCT03745287) e CLIMB-131 (NCT04208529) Sharma A, Locatelli F, Bhatia M, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Severe Sickle Cell Disease After Exagamglogene. Autotemcel. Blood Adv. Published online August 19, 2025.	Canada, Germania, Italia, Regno Unito Stati Uniti.	Studio clinico di Fase 3 in aperto (<i>open-label</i>), di dosaggio singolo (CLIMB SCD-121) con studio di estensione a lungo termine (CLIMB-131).	N: 42 ≥16 mesi di follow-up. n=30 adulti e n=12 adolescenti Malattia a Cellule Falciformi (SCD) grave, definita da una storia di almeno due crisi vaso-occlusive (VOC) severe all'anno nei 2 anni precedenti lo screening. Il tasso medio storico di VOC severe era di 4.2 all'anno.	Exagamglogene autotemcel (exa-cel), terapia cellulare <i>ex vivo one-time</i> (una tantum) con editing genetico CRISPR-Cas9, somministrata per via endovenosa. Il trattamento richiede un condizionamento mieloablativo con busulfan.	Durata mediana del follow-up: 33.6 mesi (range, 17.2 a 62.2) Adulti: fino a 36 mesi Adolescenti: fino a 24 mesi.	Adulti: EuroQol Quality of Life Scale-5 dimensions-5 levels (EQ-5D-5L, VAS e indici di utilità US/UK), Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant (FACT-BMT, include FACT-G), Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System (ASCQ-Me) e 11-point pain Numerical Rating Scale (NRS). Adolescenti EuroQol Quality of Life Scale-5 dimensions-youth (EQ-5D-Y, VAS), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), PedsQL SCD module e pain NRS. L'obiettivo era valutare i cambiamenti che superassero le Differenze Minime Clinicamente Importanti (MCID).	Adulti (dal mese 6 al mese 36): - punteggi EQ VAS e EQ-5D-5L health utility migliorati sostanziali e sostenuti e hanno superato le MCID. - punteggio FACT-G totale e BMTS migliorati sostanziali e sostenuti e hanno superato le MCID (MCID FACT-G: 3-7 punti; MCID BMTS: 2-3 punti). - miglioramenti sostenuti in tutte e quattro le sottoscale FACT-G: benessere fisico, sociale/familiare, emotivo e funzionale). - miglioramenti clinicamente significativi superando la MCID in tutti i domini ASCQ-Me (impatto emotivo, sociale, rigidità e sonno) e le sottoscale del dolore (frequenza, impatto, severità) la frequenza degli episodi di dolore è diminuita in modo sostanziale (Mese 6). - punteggio medio NRS del dolore è diminuito entro il Mese 6 (-0.9 punti, MCID -1) ed è stato mantenuto fino al Mese 36 Adolescenti (fino a Mese 24): - miglioramento punteggio EQ-5D-Y VAS - miglioramento punteggio totale PedsQL entro il Mese 6 ha superato la MCID - miglioramenti nella salute fisica e psicosociale (funzione scolastica, sociale, emotiva). - punteggio NRS del dolore è migliorato ed è stato mantenuto fino al Mese 24. Tutti i domini del dolore PedsQL SCD module hanno mostrato un miglioramento sostanziale e clinicamente significativo entro il Mese 6, sostenuto fino al Mese 24

Percorso di trattamento con exagamlogene autotemcel (Casgevy)

Il percorso di trattamento con exagamlogene autotemcel (Casgevy) comporta un iter terapeutico complesso e strutturato, che comprende valutazione clinica, raccolta e modifica genetica delle cellule staminali del paziente, condizionamento chemioterapico e infusione del prodotto, seguiti da un lungo follow-up.

Il percorso ha inizio con la valutazione di idoneità del paziente, che deve essere effettuata presso i Centri di riferimento per la talassemia e anemia falciforme dove il paziente è seguito in maniera continuativa. Prosegue con la mobilitazione e raccolta delle cellule staminali CD34+, che avviene in un servizio di Aferesi terapeutica collegato al centro trapianti, da dove le cellule dopo la raccolta vengono inviate direttamente presso il Centro che si occupa *dell'editing genetico* tramite tecnologia CRISPR/Cas9. Il paziente viene ricoverato presso il Centro Trapianti HSCT per essere sottoposto a condizionamento mieloablativo. Dopo l'infusione endovenosa del prodotto, il paziente rimane ricoverato in ambiente protetto in attesa di ripresa ematologica e per valutare l'efficacia della terapia. Il paziente dopo la dimissione verrà inviato nuovamente al Centro di riferimento per la cura della talassemia per essere sottoposto a follow up clinico, a lungo termine per controllare stabilità, sicurezza e livelli di emoglobina fetale in stretta collaborazione con il centro trapianti che ha eseguito l'infusione di cellule staminali modificate.

Sotto viene riportato il percorso del trattamento così come sintetizzato nel dossier registrativo.



Fonte: <https://www.fda.gov/media/175236/download>. Adapted from study report page 33. Starting at least 8 weeks before first day of mobilization in Stage 2, subjects received RBC transfusions to maintain HbS level of <30% of total Hb while keeping total Hb concentrations ≤ 11 g/dL through the start of busulfan conditioning in Stage 3. A Including collection of CD34+ cells as back-up for rescue therapy in the event of non-neutrophil engraftment with exa-cel. b Subjects were followed for approximately 2 years after the exa-cel infusion. All subjects who received exa-cel were asked to enroll into the long-term follow-up study. Abbreviations: CRISPR/Cas9, clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR associated 9 nucleases; exa-cel, exagamlogene autotemcel; Hb, hemoglobin; HbS, sickle hemoglobin; hHSPCs, human hematopoietic stem and progenitor cells; M24, Month 24.

*Stage 1:**Talassemia*

Prima della procedura di aferesi si raccomanda di sottoporre i pazienti a regime trasfusionale adeguato di eritrociti (RBC) allo scopo di mantenere una concentrazione di emoglobina (Hb) totale ≥ 11 g/dL.

Anemia falciforme

Prima della procedura di aferesi si raccomanda di sottoporre i pazienti a scambio eritrocitario o a una o più trasfusioni allo scopo di mantenere i livelli di emoglobina S (HbS) $< 30\%$ dell'Hb totale, mantenendo al contempo una concentrazione di Hb totale ≤ 11 g/dL.

Stage 2: Il Giorno 1 della mobilizzazione, i soggetti ricevono una combinazione di GCSF e plerixafor prima dell'aferesi. L'aferesi prosegue per un massimo di 3 giorni consecutivi al fine di raccogliere le cellule HSPC CD34+. L'obiettivo di raccolta è di $\geq 15 \times 10^6$ cellule CD34+/kg per la produzione di exa-cel, al fine di ottenere una dose minima target di 3×10^6 cellule CD34+/kg. Vengono inoltre raccolte ulteriori 2×10^6 cellule CD34+/kg di cellule di backup non modificate.

Stage 3A: Dopo che il prodotto exa-cel è stato ricevuto presso il centro trapianti HSCT e la disponibilità delle cellule staminali CD34+ di backup è stata confermata, solo allora viene avviata la terapia con busulfano. Il busulfano viene somministrato per via endovenosa tramite catetere venoso centrale una volta al giorno per 4 giorni consecutivi. L'area sotto la curva (AUC) target del busulfano, o **l'esposizione cumulativa per ciascun regime di dosaggio deve essere monitorata con un timing stabilito individuando un laboratorio centralizzato per l'esecuzione della busulfanemia.**

Stage 3B: L'infusione di exa-cel avviene almeno 48 ore e non oltre 7 giorni dopo il completamento dell'infusione di busulfano. Il Giorno 1, l'intera dose di exa-cel viene infusa per via endovenosa.

Stage 4A: I soggetti vengono monitorati nell'unità trapianti e ricevono cure di supporto secondo le pratiche standard per i soggetti sottoposti a HSCT. I soggetti ricevono trasfusioni di RBC al fine di mantenere Hb ≥ 7 g/dL e trasfusioni di piastrine per raggiungere una conta piastrinica $> 50.000/\mu\text{L}$. I soggetti vengono, salvo complicazioni, dimessi dall'unità trapianti al momento dell'attecchimento dei neutrofili (conteggio assoluto dei neutrofili $\geq 500/\mu\text{L}$ per 3 misurazioni consecutive in 3 giorni diversi) e della stabilizzazione delle principali condizioni cliniche, secondo le linee guida ospedaliere locali e il giudizio del medico della unità trapianti.

Stage 4B: Dopo che i soggetti hanno raggiunto un attecchimento di neutrofili efficace, sono clinicamente stabili possono essere dimessi dall'unità trapianti. I soggetti devono essere seguiti per i 2 anni successivi all'infusione di exa-cel mediante esami ematochimici, valutazioni di laboratorio e di imaging, e monitoraggio degli eventi avversi (AE).

Governance Regionale del trattamento con exagamglogene autotemcel (Casgevy)

Così come per alte terapie avanzate l'accesso al trattamento con exagamglogene autotemcel (Casgevy) necessita di una speciale organizzazione locale che permetta il coordinamento tra diverse attività e competenze in grado di garantire una gestione efficiente di questa terapia innovativa.

Per tale ragione la Regione Lazio ha suddiviso le diverse attività regolatorie e operative individuando una *Commissione regionale* che mette in rete i centri che seguono routinariamente i pazienti con talassemia e anemia falciforme insieme con centri che hanno le competenze nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Infatti la stessa scheda tecnica del medicinale vincola questo trattamento ad una somministrazione esclusiva in centri abilitati e da medici con competenze nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche e co B-talassemia e/o anemia falciforme (sezione 4.2 SmPC).

Soggetti	Attività	Output
Regione Lazio	- Regolatoria (CoReFa) - Selezione Centri - Budget	- Delibere istitutiva Centri - Determine
Commissione Regionale	- Valutazione criteri esigibilità - Definizione procedure operative - Stesura Linea di indirizzo	- Linea di indirizzo - Aggiornamenti Linea di indirizzo
Dipartimento di Epidemiologia	- Revisione letteratura - Segreteria organizzativa - Monitoraggio	- Editing testo finale - Follow up su usi e consumi

La commissione Regionale

Sulla base dei centri che hanno in trattamento pazienti con beta talassemia e anemia falciforme nella Regione Lazio, insieme con gli esperti dei centri abilitati al trapianto con HSCT è stata individuata una commissione regionale che ha il compito di valutare i criteri di eleggibilità per le due indicazioni registrate secondo lo schema sotto riportato e verificando l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione al trattamento definiti dall'AIFA.

Tale panel di esperti avrà il compito di valutare caso per caso sulla base dei criteri AIFA e stabilendo una lista di priorità di intervento.

La Commissione permetterà di garantire una programmazione annuale dei trattamenti necessari e valuterà l'impatto delle stime sulla base del follow up periodico dei singoli casi.

Rete dei centri per la cura della Talassemia e anemia falciforme Regione Lazio

La lista dei seguenti centri è stata elaborata sulla base della determina della rete delle malattie rare (Determinazione 17 luglio 2025, n. G09208) e di una ricognizione sul numero di pazienti in carico

- Policlinico Umberto I, UOS Centro Regionale Talassemie e Microcitemie
UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
- Ospedale Sant'Eugenio, UO Talassemici, Centro Regionale Anemie Rare e Disturbi del Metabolismo del Ferro
- AO Sant'Andrea Centro Malattie Rare Ematologiche
- Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Centro Malattie rare
- Fondazione Policlinico Gemelli, Ematologia
- Ospedale San Camillo Forlanini, Ematologia
- Ospedale Sandro Pertini DH per le Talassemie
- Ospedale S. Maria Goretti, Latina, DH Medicina Trasfusionale
- Ospedale Bel Colle, Viterbo, Servizio di Medicina Trasfusionale

Centri trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

- UOC Ematologia- Policlinico Umberto I,
- Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù,
- Ematologia, Fondazione Policlinico Gemelli

Pazienti con Anemia a cellule falciformi e talassemia per centro

Centro	ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI (RDG010)	ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI*	TALASSEMIE (RDG010)	Talassemie Trasfusione Dipendenti*
AO San Camillo Forlanini - Ematologia	2	3	3	14
AOU Policlinico Umberto I - Centro Malattie Rare Ematologiche	53	5	133	120
ASL Roma 2 - Osp. S. Eugenio / CTO - Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici Rare	59	23	174	115
Fondazione Policlinico A. Gemelli - Ematologia	3	23	2	5
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Oncoematologia	78	78	167	150
Ospedale Sandro Pertini	-	-	-	22
Ospedale Bel Colle, Viterbo	-	-	-	3
Totale	195	132	479	429

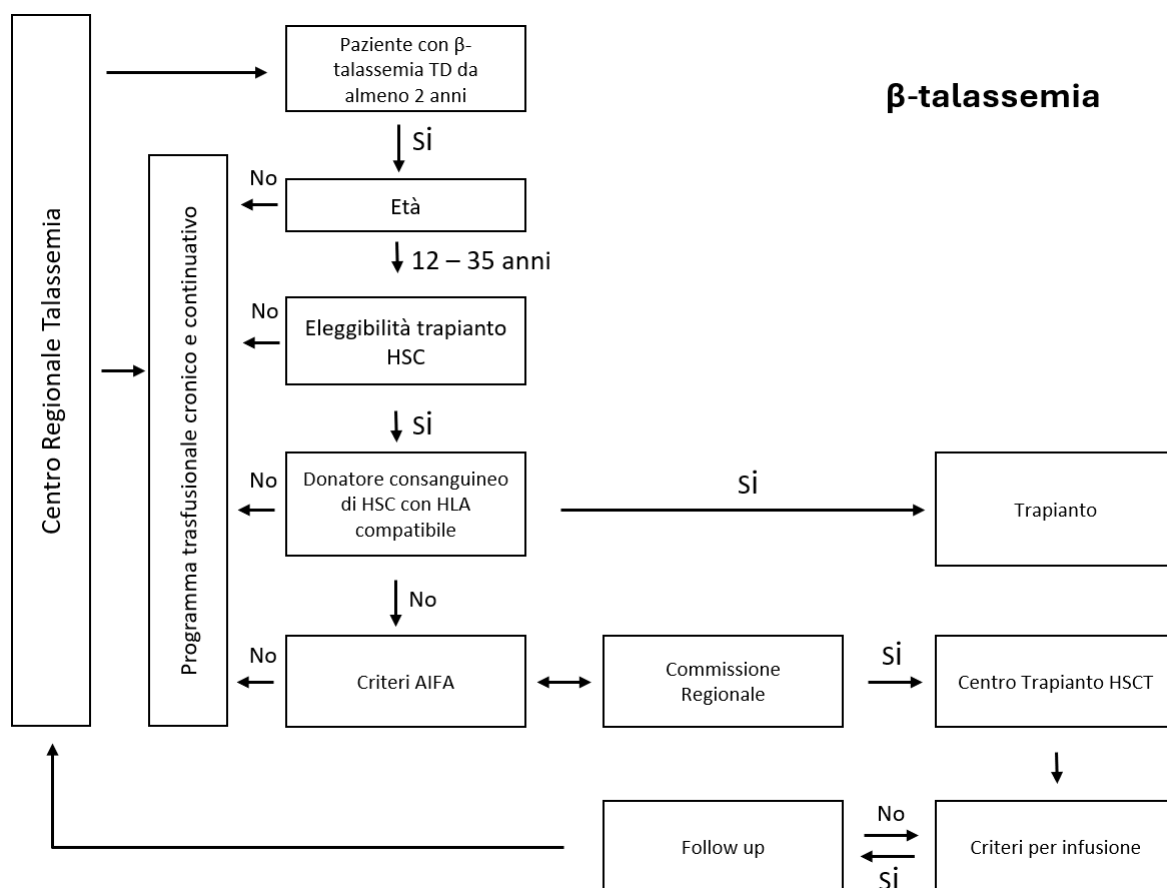
Dati estratti dal Sistema Informativo SIMaRaL relativi ai Centri riconosciuti per Talassemia e Anemia a cellule falciformi al 31.12.2024; * Pazienti con Anemia falciforme in carico ai centri e con Talassemia trasfusione dipendenti sulla base di un censimento aggiornato al 27/11/2025. Eventuali incongruenze sono imputabili a probabili carenze nell'input dei casi nel SIMaRaL o ad eventuali ridondanze raccolte attraverso il sondaggio.

Flow Chart per trattamento con il farmaco

In generale, ai fini dell'arruolamento al trattamento devono essere inseriti nella lista degli eleggibili i soli pazienti in trattamento presso il centro da almeno due anni e/o di cui il centro abbia una storia clinica di almeno 6 mesi e pregressa di due anni.

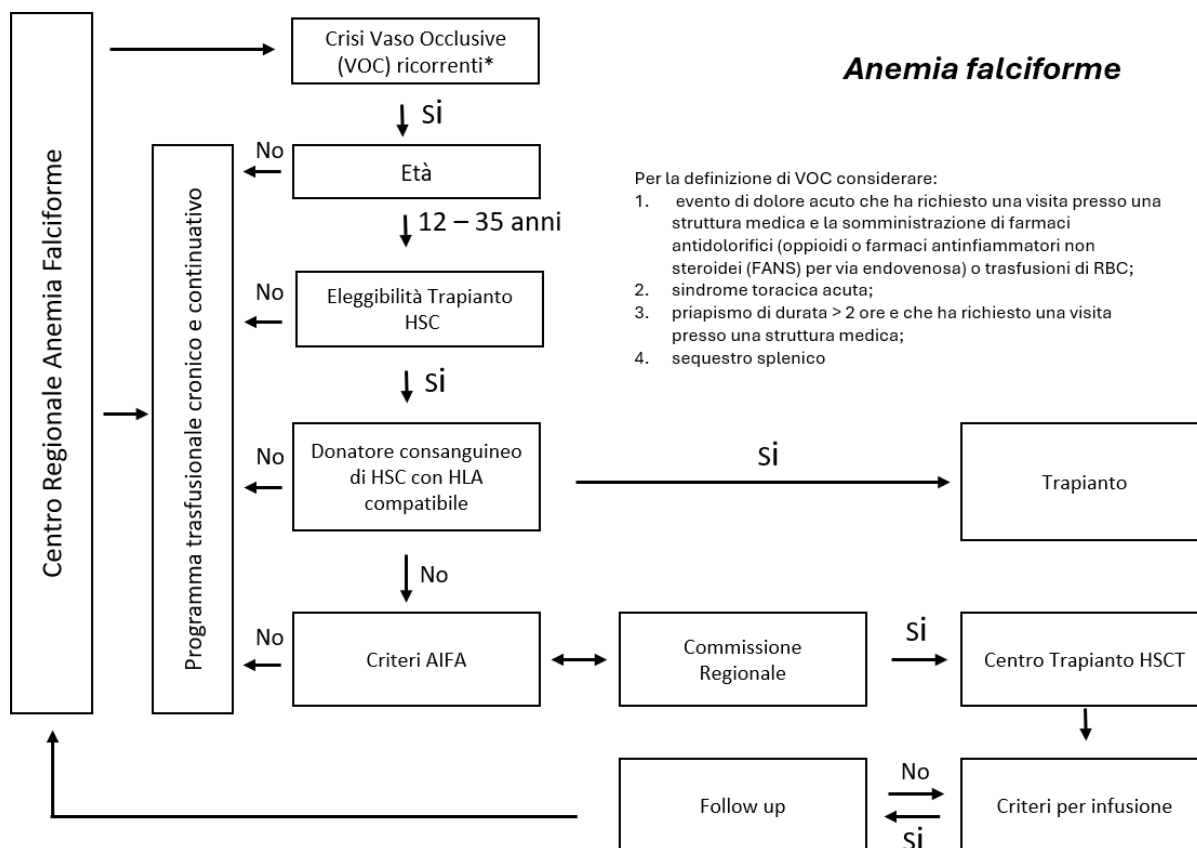
Per quanto riguarda i pazienti provenienti da fuori Regione queste condizioni vanno verificate insieme al centro che ha in cura il paziente e presentato alla Commissione Regionale tenendo conto degli stessi criteri adottati per i pazienti residenti nella regione Lazio.

Il paziente è seguito regolarmente da almeno 2 anni presso un Centro Regionale Talassemia che effettua valutazione clinica a lungo termine e le prime valutazioni dei criteri di eleggibilità



Al termine del trattamento il paziente ritorna per il *follow up* presso il Centro Regionale di riferimento per la Talassemia da cui è stato inviato in stretta collaborazione con il centro trapianti

Il paziente è affetto da Anemia Falciforme severa e ha anamnesi positiva per crisi vaso-occlusive (VOC) ricorrenti in un numero di almeno 2/anno nel corso dei 24 mesi precedenti comincia le prime valutazioni di eleggibilità presso il centro regionale che lo ha in carico.



Al termine del trattamento il paziente ritorna per il *follow up* presso il Centro Regionale di riferimento da cui è stato inviato in stretta collaborazione con il centro trapianti

Tabelle Riassuntive i criteri di inclusione e esclusione al trattamento secondo schede di monitoraggio AIFA CASGEVY (exagamglogene autotemcel)

β -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE

N	Criterio	Check
1	Età $\geq 12 \leq 35$ anni	
2	Il paziente è idoneo ad effettuare un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche	
3	Il paziente non ha disponibilità di donatore familiare HLA-identico	
4	Il paziente è affetto da β -talassemia trasfusione dipendente (anamnesi di fabbisogno di almeno 100 mL/kg/anno o 10 unità/anno di trasfusioni di RBC nei 2 anni precedenti l'arruolamento)	
5	Il paziente è portatore del genotipo β^0/β^0 o β^0/β^+ o β^0/β^E con assenza α talassemia associata e > 1 delezione α , oppure α duplicazioni	
6	Il paziente presenta un performance status >80 (scala di Karnofsky per età ≥ 16 anni; scala di Lansky per età <16 anni)	
7	Assenza di precedente auto- o allo-trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC) oppure precedente terapia genica	
8	Assenza di malattia mieloproliferativa o patologia che determina immunodeficienza clinicamente significativa	
9	Assenza di anamnesi personale positiva per malattia neoplastica (ad eccezione di carcinoma cutaneo basocellulare o spinocellulare)	
10	Il paziente non presenta conta leucocitaria $< 3.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ e/o piastrinica $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ non correlata ad ipersplenismo	
11	Il paziente presenta un valore clearance della creatinina ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	
12	Il paziente non è affetto da epatopatia caratterizzata da evidenza di concentrazione di ferro epatico ≥ 15 mg/g d.w. nell'arco degli ultimi 6 mesi oppure fibrosi epatica moderata/severa	
13	Il paziente presenta una funzionalità cardiaca normale definita come: - frazione di eiezione $\geq 56\%$; - assenza di scompenso cardiaco congestizio serio (New York Heart Classification di classe $\geq$ III), ipertensione polmonare (determinata tramite cateterizzazione cardiaca), aritmia significativa richiedente terapia (come definita da linee guida European Heart Rhythm Association (EHRA)), ischemia miocardica nei 12 mesi precedenti, miocardiopatia restrittiva (come definita da linee guida ESC) - assenza di accumulo di Ferro cardiaco con evidenza di T2* ≥ 20 ms nell'arco degli ultimi 6 mesi	
14	Il paziente non è affetto da disordine emorragico clinicamente significativo	
15	Il paziente non presenta HIV-1, HIV-2, HBV o HCV in fase attiva	
16	Il paziente non ha manifestato eventi tromboembolici richiedenti terapia anticoagulante che non può essere sospesa	
17	La terapia di chelazione del ferro sarà interrotta almeno 7 giorni prima del condizionamento mieloablativo	
18	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.4 e 4.5 (Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione)	
19	Il clinico ha informato il/la paziente sulle indicazioni riportate in RCP in merito a Fertilità, gravidanza e allattamento e sui rischi e le controindicazioni all'utilizzo del farmaco in gravidanza (paragrafo 4.6 RCP)	

MALATTIA A CELLULE FALCIFORMI

N	Criterio	Check
1	Età $\geq 12 \leq 35$ anni	
2	Il paziente è idoneo ad effettuare un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche	
3	Il paziente non ha disponibilità di donatore familiare HLA-identico	
4	Il paziente è affetto da Anemia Falciforme severa e ha anamnesi positiva per crisi vaso-occlusive (VOC) ricorrenti in un numero di almeno 2/anno nel corso dei 24 mesi precedenti*	
5	Il paziente ha anamnesi positiva per: evento di dolore acuto e/o episodi di Acute Chest Syndrome (ACS) e/o priapismo e/o sequestro splenico	
6	Il paziente non è portatore del genotipo SC	
7	Il paziente presenta un performance status >80 (scala di Karnofsky per età ≥ 16 anni; scala di Lansky per età <16 anni)	
8	Assenza di precedente auto- o allo-trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC) oppure precedente terapia genica	
9	Assenza di malattia mieloproliferativa o patologia che determina immunodeficienza clinicamente significativa	
10	Assenza di anamnesi personale positiva per malattia neoplastica (ad eccezione di carcinoma cutaneo basocellulare o spinocellulare)	
11	Il paziente non presenta conta leucocitaria $< 3.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ e/o piastrinica $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ non correlata ad ipersplenismo	
12	Il paziente presenta un valore clearance della creatinina $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	
13	Assenza di malattia epatica avanzata definita da: - valore di AST/ALT > 3 volte rispetto al limite superiore della norma o bilirubina diretta >2.5 volte rispetto al limite superiore della norma, oppure - valori basali di PT INR > 1.5 volte rispetto al limite superiore della norma oppure - storia clinica di cirrosi o evidenza di fibrosi a ponte	
Se paziente sottoposto ad un regime di terapia trasfusionale cronica con RBC		
14	Il paziente non è affetto da epatopatia caratterizzata da evidenza di concentrazione di Ferro epatico $\geq 15 \text{ mg/g d.w.}$ nell'arco degli ultimi 6 mesi	
15	Il paziente non ha presentato accumulo di Ferro cardiaco con evidenza di T2* $< 20 \text{ ms}$ nell'arco degli ultimi 6 mesi	
16	Il paziente presenta una funzionalità cardiaca normale definita come: - frazione di eiezione $\geq 56\%$; - assenza di scompenso cardiaco, ipertensione polmonare, aritmia richiedente terapia, ischemia miocardica, miocardiopatia restrittiva	
17	Il paziente non è affetto da disordine emorragico clinicamente significativo oppure da condizione che determini un rischio di ictus emorragico o ischemico a livello del SNC	
In caso di paziente di età $\geq 12 \leq 18$ anni		
18	Il paziente è stato sottoposto a valutazione dell'Ecodoppler transcranico (TCD) mediante Metodica di non-imaging TCD o Metodica non-imaging TCD senza correzione angolare o Metodica di imaging TCCD o Metodica imaging TCD con correzione angolare	
19	L'esito della valutazione dell'Ecodoppler transcranico (TCD) ha avuto una risposta TAMMV $\leq 200 \text{ cm/sec}$ per imaging e per non-imaging TCD senza correzione angolare; $\leq 185 \text{ cm/sec}$ per imaging TCD con correzione angolare	

20	Il paziente non presenta HIV-1, HIV-2, HBV o HCV in fase attiva	
21	Il paziente non presenta una patologia polmonare ed in particolare una capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLco) < 50%	
22	Le terapie modificanti la malattia (ad esempio idrossiurea/idrossicarbamide) saranno interrotte 8 settimane prima dell'inizio previsto della mobilizzazione e del condizionamento	
23	La terapia di chelazione del ferro sarà interrotta almeno 7 giorni prima del condizionamento mieloablativo	
24	Non verrà somministrato il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) per la mobilizzazione	
25	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.4 e 4.5 (Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione)	
26	Il clinico ha informato il/la paziente sulle indicazioni riportate in RCP in merito a Fertilità, gravidanza e allattamento e sui rischi e le controindicazioni all'utilizzo del farmaco in gravidanza (paragrafo 4.6 RCP)	

* Per la definizione di VOC considerare: 1) evento di dolore acuto che ha richiesto una visita presso una struttura medica e la somministrazione di farmaci antidolorifici (oppioidi o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per via endovenosa) o trasfusioni di RBC; 2) sindrome toracica acuta; 3) priapismo di durata > 2 ore e che ha richiesto una visita presso una struttura medica; 4) sequestro splenico

Criteri per infusione gestiti dal centro trapianto HSCT

N	Criterio	Check
1	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP al paragrafo 4.2 per le indicazioni relative alle misure da adottare per la mobilizzazione, l'aferesi e il condizionamento mieloablativo.	
2	Il farmaco verrà somministrato tra un minimo di 48 ore e un massimo di 7 giorni dopo l'ultima dose del regime di condizionamento mieloablativo.	
3	Dopo l'infusione del farmaco, verranno seguite le procedure standard per il monitoraggio e il trattamento del paziente post-trapianto di HSC, incluso il monitoraggio del quadro emocromocitometrico e del fabbisogno trasfusionale.	
4	I prodotti ematici richiesti entro i primi 3 mesi dopo l'infusione del farmaco verranno irradiati.	
5	Il paziente non è in terapia con luspatercept*	

* Solo quando il trattamento viene effettuato per β -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE

Referenze

1. Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Dec;28(6):1187-200.
2. Colombatti R, Hegemann I, Medici M, Birkegård C. Systematic Literature Review Shows Gaps in Data on Global Prevalence and Birth Prevalence of Sickle Cell Disease and Sickle Cell Trait: Call for Action to Scale Up and Harmonize Data Collection. *J Clin Med.* 2023 Aug 25;12(17):5538.
3. Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2024;390(18):1663-1676.
4. de la Fuente J, Frangoul H, Lang P, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia After Exagamglogene Autotemcel. *Blood Adv.* Published online August 19, 2025.
5. Frangoul H., Locatelli F., Sharma A., Bhatia M., Mapara M., Molinari L., et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(18):1649-1662.
6. Sharma A, Locatelli F, Bhatia M, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Severe Sickle Cell Disease After Exagamglogene. Autotemcel. *Blood Adv.* Published online August 19, 2025.
7. EMA Assessment report Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. EMA Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_it.pdf
9. Regione Lazio DIREZIONE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA Atti dirigenziali di Gestione Determinazione 17 luglio 2025, n. G09208 Approvazione del documento "Linee di indirizzo organizzative e operative per la Rete regionale delle Malattie Rare"
10. AIFA Lista Farmaci innovativi.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3181601/8_CASGEVY_SchedaInnov_GRADE_febbraio2025.pdf

ALLEGATO

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' CSE AIFA 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 talasemiche 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 TI12, 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 TI6, 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 mobilizzazione 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 TI12 (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 (60/60-like e non-60/60-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 TI6. 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.

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-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
<i>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 Sickle (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</i>		

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, adosaggio 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.

Copia

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://gradepro.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
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Exagamglogene autotemcel			

Endpoint primario: T12, 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 T12 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