

Anexo IV
Conclusiones científicas

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

El 18 de febrero de 2021, de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, a partir de los datos de farmacovigilancia, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de Zynteglo.

En un ensayo clínico en el que se administró el medicamento bb1111 a pacientes con anemia drepanocítica, se notificaron cuatro acontecimientos relacionados con dos casos de síndrome mielodisplásico (SMD) y dos de leucemia mieloide aguda (LMA). De los dos casos de SMD, uno no se llegó a confirmar y un paciente evolucionó más adelante a LMA como tal; se evaluaron más detenidamente tres acontecimientos en dos pacientes.

Dado que bb1111 contiene el mismo vector lentiviral que Zynteglo (betibeglogén autotemcel o beti-cel), cualquier conclusión sobre la asociación entre el tratamiento con bb1111 y el desarrollo de LMA podría tener consecuencias en la relación entre beneficios y riesgos de Zynteglo. Zynteglo está aprobado para el tratamiento de la talasemia dependiente de transfusión en pacientes mayores de 12 años con un genotipo distinto de β^0/β^0 para quienes no se dispone de un donante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) compatible, mientras que el uso de bb1111 para la anemia drepanocítica no está autorizado actualmente en ningún país.

El PRAC, en estrecha colaboración con los expertos del Comité de Terapias Avanzadas (CAT), analizó todos los datos disponibles relativos al desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con anemia drepanocítica que se produjeron con el medicamento bb1111, que contiene el mismo vector lentiviral incluido también en Zynteglo (betibeglogén autotemcel o beti-cel), la calidad del producto bb1111 administrado a los pacientes con LMA/SMD, así como los datos de calidad, preclínicos y clínicos/posteriores a la comercialización sobre Zynteglo.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La población con anemia drepanocítica difiere sustancialmente de la población con β -talasemia en cuanto a las características y los síntomas de la enfermedad, las opciones de tratamiento conservador y las complicaciones a largo plazo.

A partir de los datos y las investigaciones proporcionados a través de este procedimiento de arbitraje, se considera improbable una asociación causal del acontecimiento oncogénico con la integración en el sitio de integración VAMP4 del vector lentiviral (LVV) y el papel directo de VAMP4 en el desarrollo de LMA en uno de los casos de anemia drepanocítica. Se ha descartado la investigación exhaustiva de posibles vías alternativas de participación de los sitios de integración en el desarrollo de la LMA, en la medida en que eso es posible basándose en los conocimientos y métodos científicos actuales.

Por otra parte, varios factores de riesgo relacionados con el procedimiento de tratamiento [acondicionamiento mieloablativo, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)] y el medicamento [dosis baja de células madre y progenitoras hematopoyéticas (CMPH), número relativamente bajo de copias del vector (NCV)] que podrían traducirse en la falta de efecto clínico observada pueden haber contribuido al estrés proliferativo en las CMPH, lo que podría haber facilitado el desarrollo de LMA en dos casos notificados en pacientes con anemia drepanocítica.

En cuanto a la calidad del producto bb1111 recibido por los pacientes con LMA, se cumplieron todas las especificaciones para su liberación.

Se evaluaron los datos de 63 sujetos en cuatro estudios de desarrollo clínico de Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 y 212). Los datos reflejan un tratamiento bien tolerado con reacciones adversas que, en su mayoría, no fueron graves. Se notificaron 50 AAG en 29 pacientes, de los cuales 13 se produjeron antes de la perfusión del medicamento y se atribuyeron a los procedimientos de estudio, la movilización y la aféresis. Los otros 37 AAG aparecieron con el tratamiento y se produjeron en 22 pacientes. No se han producido acontecimientos de ruptura esplénica en sujetos tratados con beti-cel (riesgo potencial). Se produjo un acontecimiento adverso grave de trombocitopenia de grado 3; 16 acontecimientos de trombocitopenia no fueron graves y se consideraron posiblemente relacionados o relacionados. La mayoría de los demás acontecimientos atribuidos como relacionados o posiblemente relacionados con el medicamento fueron coherentes con los efectos adversos del crioprotector DMSO utilizado en beti-cel. El retraso en el prendimiento de las plaquetas se recoge en los problemas de seguridad como un riesgo identificado de Zynteglo y se vigila estrechamente después del tratamiento. Aparte de un caso de epistaxis, hasta la fecha no se han producido otros episodios hemorrágicos graves en el contexto de la trombocitopenia en pacientes tratados con beti-cel.

El único paciente tratado con Zynteglo después de la comercialización tuvo una evolución favorable, observándose el prendimiento de neutrófilos el día 27. Actualmente el paciente no necesita transfusiones. El hemograma mostró un valor de Hb de 11,2 g/dl y las plaquetas se mantenían estables, en 29 000/ μ l, el día 61 (12 de abril de 2021, sin prendimiento de plaquetas, que se define como un valor mantenido de plaquetas $>20\ 000/\mu$ l).

Los análisis del sitio de integración (ISA) realizados en todas las personas con β -talasemia seguían sin ser llamativos en cuanto al predominio clonal y no se produjo ninguna neoplasia maligna (leucemia/SMD/linfoma u otro) en un tiempo máximo de seguimiento de 71,8 meses después del tratamiento (datos obtenidos de la segunda evaluación para la renovación).

En general, no hay pruebas de que la integración del vector esté implicada en el desarrollo de los dos episodios de LMA. Otros factores de riesgo relacionados con el uso de busulfán para el acondicionamiento mieloablativo, la enfermedad subyacente y una mala respuesta al tratamiento podrían haber contribuido al desarrollo de LMA en dos casos de anemia drepanocítica. Los factores de riesgo que están relacionados directamente con el medicamento bb1111 (dosis baja de CPMH, NCV relativamente bajo, ausencia de efecto clínico) se consideran bajos para Zynteglo y es poco probable que contribuyan sustancialmente a un aumento del riesgo de LMA comunicado en los pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT). Los factores de riesgo relacionados con el procedimiento de trasplante en sí ya se tuvieron en cuenta en la evaluación de riesgos y beneficios en el momento de la aprobación condicional inicial.

Los dos sujetos que desarrollaron LMA después del tratamiento con bb1111 recibieron un medicamento elaborado a partir de la obtención de médula ósea con una dosis de células baja en comparación con las dosis actuales utilizadas en los ensayos de Zynteglo y en la fase posterior a la comercialización (producto elaborado a partir de células periféricas movilizadas obtenidas por aféresis). Si se puede suponer que el grado de estrés proliferativo aumenta cuanto menor es la dosis celular trasplantada, entonces, teniendo en cuenta la dosis celular más alta y el mayor porcentaje de células que prenden a largo plazo (CD34hi/+) recibidos por los pacientes tratados con Zynteglo, se considera que el riesgo de estrés proliferativo adicional en la médula ósea es menor que en los dos pacientes con anemia drepanocítica que desarrollaron LMA.

Por último, en el caso de los pacientes con TDT, el tratamiento con Zynteglo ofrece a aquellos pacientes que, en principio, serían aptos para un TCPH pero que no tienen un donante compatible (emparentado), una opción de tratamiento etiológico con un efecto esperado de por vida. Dado que Zynteglo se basa en células progenitoras hematopoyéticas autólogas transducidas, no está justificado un tratamiento inmunosupresor de por vida, lo que se considera una ventaja adicional frente al tratamiento convencional con alo-TCPH, en particular con respecto a los pacientes adolescentes.

En vista del seguimiento de los pacientes, se ha decidido mantener durante más tiempo una frecuencia de ISA de 6 meses para detectar un posible predominio clonal en el estudio de seguimiento LTF-303, dado el carácter intervencionista del estudio. Además, se propone reforzar la información relativa a los análisis hematológicos en la ficha técnica, indicando que deben realizarse al menos una vez al año, para permitir unos programas de seguimiento más frecuentes.

Sobre la base de la información facilitada en este procedimiento de arbitraje, se puede concluir que:

- El sitio de inserción del vector VAMP4 no parece asociarse a oncogenicidad.
- Las mutaciones posteriores al tratamiento detectadas en los dos pacientes que desarrollaron LMA tienen más probabilidades de estar relacionadas con el acondicionamiento mieloablativo y con el riesgo subyacente de neoplasia maligna hematológica en los pacientes con anemia drepanocítica.
- La población con anemia drepanocítica tiene un mayor riesgo inicial de sufrir neoplasias hematológicas malignas
- La población con anemia drepanocítica difiere sustancialmente de la población con β -talasemia (TDT) en cuanto a las características y los síntomas de la enfermedad subyacente, las opciones de tratamiento conservadoras y las complicaciones a largo plazo.
- La población con TDT y la población con anemia drepanocítica comparten el riesgo asociado al tratamiento mieloablativo debido a que Zynteglo y bb1111 tienen los mismos requisitos de preacondicionamiento. Este riesgo ya se tuvo en cuenta durante la evaluación de la autorización condicional de comercialización (ACM) de Zynteglo y se contempla en el RCP.
- Los dos sujetos que desarrollaron LMA después del tratamiento con bb1111 recibieron un medicamento elaborado a partir de la obtención de médula ósea con una dosis de células baja en comparación con las dosis actuales utilizadas en los ensayos de Zynteglo y en la fase posterior a la comercialización (producto elaborado a partir de células periféricas movilizadas obtenidas por aféresis). Teniendo en cuenta la dosis celular más alta y el mayor porcentaje de células que prenden a largo plazo (CD34hi/+) recibidos por los pacientes tratados con Zynteglo, se considera que el riesgo de estrés proliferativo adicional en la médula ósea es menor que en los dos pacientes con anemia drepanocítica que desarrollaron LMA.

Tras considerar todos los datos expuestos anteriormente, y dado que no se produjo ningún caso de neoplasia maligna hematológica en la población con TDT del ensayo clínico con beti-cel durante un período de seguimiento de 7 años, el PRAC, en estrecha colaboración con los expertos del CAT, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Zynteglo sigue siendo positiva, pero recomendó modificaciones de la información sobre el producto y del plan de gestión de riesgos para

- añadir que también se debe vigilar a los pacientes por si presentan mielodisplasia además de leucemia o linfoma;
- aclarar que la vigilancia de los pacientes debe realizarse al menos una vez al año durante un período de 15 años;
- informar mejor a los pacientes sobre los riesgos del acondicionamiento mieloablativo a través del material educativo;
- reflejar además que la vigilancia de los pacientes debe realizarse al menos una vez al año también en el estudio de registro REG-501 y ampliar el seguimiento semestral en el estudio de seguimiento a largo plazo LTF-303 hasta 5 años (posteriormente, el seguimiento se realizará anualmente).

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Zynteglo.
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados durante el procedimiento de arbitraje, relativos a la aparición de leucemia mieloide aguda (LMA) en un ensayo clínico en dos pacientes con anemia drepanocítica tratados con el medicamento en investigación bb1111 transducido con el mismo vector lentiviral que Zynteglo (betibeglogén autotemcel o beti-cel), incluidas las respuestas presentadas por escrito por el titular de la autorización de comercialización. El PRAC también tuvo en cuenta las opiniones expresadas por los expertos del CAT.
- El PRAC señaló que, basándose en la revisión exhaustiva de la información disponible sobre el sitio de integración que se ha encontrado en uno de los casos notificados de LMA, no se ha confirmado que el gen VAMP4 esté asociado a oncogenicidad, por lo que se considera improbable una asociación causal del acontecimiento oncogénico con la integración del vector lentiviral en el sitio del VAMP4.
- El PRAC también concluyó que las mutaciones posteriores al tratamiento detectadas en un segundo paciente con LMA tratado con bb1111 cuyas células leucémicas no contenían el vector lentiviral tienen más probabilidades de estar relacionadas con el acondicionamiento mieloablatoivo. El PRAC también tuvo en cuenta, basándose en los conocimientos científicos sobre el estrés proliferativo y su impacto en los pacientes, que el aumento del estrés en la médula ósea debido al bajo número de células administradas y la falta de respuesta clínica pueden haber contribuido al desarrollo de LMA en los casos notificados.
- Los datos preclínicos y de calidad disponibles tampoco indicaban un aumento del riesgo tumorigénico debido a la transducción de las células con el vector lentiviral utilizado en Zynteglo y bb1111.
- El PRAC concluyó que, en general, no hay pruebas de que la integración del vector esté implicada en el desarrollo de los episodios de LMA notificados con el bb1111 y, por tanto, el riesgo de LMA asociado a Zynteglo no ha cambiado. Al igual que con otras terapias génicas, la oncogénesis insercional sigue siendo un riesgo potencial importante también con Zynteglo, y el PRAC recomendó que se vigilara a los pacientes al menos una vez al año en busca de mielodisplasia, además de leucemia o linfoma (mediante un hemograma completo). En consecuencia, se recomendaron modificaciones para reforzar la información sobre el producto a este respecto.
- El PRAC también acordó modificar los mensajes clave de los materiales educativos para reforzar la información sobre los riesgos asociados al acondicionamiento mieloablatoivo y hacer más hincapié en la vigilancia periódica de los pacientes en busca de neoplasias malignas después del tratamiento con Zynteglo. El PRAC recomendó además modificar el plan de gestión de riesgos para reflejar estas medidas y aclarar las frecuencias de los análisis del sitio de integración en los estudios de seguimiento a largo plazo.

Por todo lo expuesto, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Zynteglo sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en la autorización de comercialización y las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y otras actividades encaminadas a minimizar el riesgo.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Zynteglo.

Proyecto de dictamen del CAT

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CAT se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC y el proyecto de dictamen del CHMP preparado por el CAT, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los fundamentos de la recomendación.

Medicamento con autorización anulada