

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Aneks IV**  
**Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

W dniu 18 lutego 2021 r., zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, na podstawie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o opinię, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Zynteglo powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszono czy cofnięte.

W badaniu klinicznym, w którym produkt leczniczy bb1111 podawano pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, zgłoszono cztery zdarzenia dotyczące 2 przypadków zespołu mielodysplastycznego (MDS) i 2 przypadków ostrej białaczki szpikowej (AML). Spośród 2 przypadków MDS jeden nie został potwierdzony, a u jednego pacjenta nastąpiła progresja do AML w późniejszym czasie i pod tym kątem przeprowadzono dalszą ocenę 3 zdarzeń u 2 pacjentów.

Ponieważ bb1111 zawiera ten sam wektor lentiwirusowy co Zynteglo (betibeglogene autotemcel lub beti-cel), wszelkie wnioski dotyczące związku między leczeniem bb1111 a rozwojem AML mogły mieć wpływ na stosunek korzyści do ryzyka leku Zynteglo. Lek Zynteglo został zatwierdzony do leczenia talasemii zależnej od transfuzji u pacjentów w wieku >12 lat z genotypem innym niż  $\beta 0/\beta 0$ , dla których nie są dostępni odpowiednio dobrani dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), natomiast bb1111 nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w żadnym kraju do stosowania w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

PRAC, w ścisłej współpracy z ekspertami z Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT), dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących rozwoju ostrej białaczki szpikowej (AML) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w trakcie stosowania produktu leczniczego bb1111 zawierającego ten sam wektor lentiwirusowy, który jest również obecny w leku Zynteglo (betibeglogene autotemcel lub beti-cel), jakości produktu bb1111 podawanego w przypadkach AML/MDS, a także danych dotyczących jakości, danych nieklinicznych i danych klinicznych/porejestacyjnych dotyczących leku Zynteglo.

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Populacja pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową różni się znacznie od populacji pacjentów z  $\beta$ -talasemią pod względem cech i objawów choroby, możliwości leczenia zachowawczego oraz długotrwałych powikłań.

Na podstawie danych i badań przedstawionych w ramach tej procedury arbitrażowej uznano, że związek przyczynowy zdarzenia onkogenego z integracją w miejscu integracji VAMP4 wektora lentiwirusowego (LVV) oraz bezpośrednia rola VAMP4 w rozwoju AML w jednym z przypadków niedokrwistości sierpowatokrwinkowej są mało prawdopodobne. Na podstawie aktualnej wiedzy naukowej i obecnie stosowanych metod wykluczono dokładne zbadanie możliwych alternatywnych sposobów udziału miejsca integracji w rozwoju AML.

Z drugiej strony, kilka czynników ryzyka związanych z procedurą leczenia (kondycjonowanie mieloablacyjne, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT]) i produktem leczniczym (mała dawka krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych [HSPC], stosunkowo mała liczba kopii wektora [VCN]) potencjalnie przekładających się na brak zaobserwowanego działania klinicznego mogło spowodować stres proliferacyjny w HSPC, co z kolei mogło przyczynić się do rozwoju AML w dwóch zgłoszonych przypadkach u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Jeśli chodzi o jakość produktu bb1111, który otrzymali pacjenci z AML, wszystkie specyfikacje przy zwolnieniu serii spełniły wymagania.

Oceniono dane zebrane od 63 pacjentów uczestniczących w 4 badaniach programu rozwoju klinicznego leku Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 i 212). Dane te odzwierciedlają dobrą tolerancję leczenia z działaniami niepożądanymi, które w większości nie są ciężkie. Zgłoszono 50 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 29 pacjentów, przy czym 13 z nich wystąpiło przed infuzją produktu leczniczego i przypisano je procedurom badania, mobilizacji i aferezie. Pozostałych 37 ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiło w trakcie leczenia u 22 pacjentów. Nie stwierdzono żadnego przypadku pęknięcia śledziony u pacjentów stosujących beti-cel (potencjalne ryzyko). Wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci trombocytopenii stopnia 3., a 16 przypadków trombocytopenii nie było zdarzeniami ciężkimi i oceniono je jako prawdopodobnie związane lub związane z lekiem. Większość innych zdarzeń uznanych za związane lub prawdopodobnie związane z produktem leczniczym była zgodna z działaniami niepożądanymi kriokonserwantu dimetylosulfotlenku (DMSO) stosowanego w beti-cel. Opóźnione wszczepienie płytek krwi ujęte zostało w zagrożeniach bezpieczeństwa jako zidentyfikowane ryzyko związane z lekiem Zynteglo i jest ściśle monitorowane po leczeniu. Oprócz jednego przypadku krwawienia z nosa, dotychczas nie wystąpiły żadne inne poważne incydenty krwawienia w kontekście trombocytopenii u pacjentów stosujących beti-cel.

U jedynego pacjenta stosującego lek Zynteglo po wprowadzeniu do obrotu uzyskano korzystny przebieg leczenia z wszczepieniem neutrofilów w 27. dniu. Obecnie pacjent ten nie wymaga transfuzji. W dniu 61. morfologia krwi wykazała stężenie Hb wynoszące 11,2 g/dl oraz ustabilizowanie liczby płytek krwi na poziomie 29 000/ $\mu$ l (12 kwietnia 2021 r.-brak wszczepienia płytek krwi, co definiuje się jako liczbę płytek utrzymującą się na poziomie  $>20\ 000/\mu$ l).

Analizy miejsca integracji (ISA) przeprowadzone u wszystkich pacjentów z  $\beta$ -talasemią nadal nie wykazywały wyraźnej przewagi klonalnej i nie stwierdzono żadnych nowotworów złośliwych (białaczka, MDS, chłoniak lub inne) w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 71,8 miesiąca po leczeniu (dane z oceny dotyczącej drugiego przedłużenia pozwolenia).

Ogólnie rzecz biorąc, nie ma dowodów na to, że integracja wektora ma udział w rozwoju opisanych dwóch przypadków AML. Inne czynniki ryzyka związane ze stosowaniem busulfanu w kondycjonowaniu mieloablacyjnym, choroba podstawowa oraz słaba odpowiedź na leczenie mogły przyczynić się do rozwoju AML w dwóch przypadkach niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Czynniki ryzyka bezpośrednio związane z produktem leczniczym bb1111 (mała dawka krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych [HSPC], stosunkowo mała liczba kopii wektora [VCN], brak efektu klinicznego) uważa się za niewielkie w przypadku leku Zynteglo i mało prawdopodobne jest, aby znacząco przyczyniły się do zwiększenia ryzyka AML zgłaszanego u pacjentów z TDT. Czynniki ryzyka związane z samą procedurą transplantacji zostały już uwzględnione w ocenie stosunku korzyści do ryzyka w momencie pierwszego warunkowego dopuszczenia do obrotu.

Obydwaj pacjenci, u których doszło do rozwoju AML po leczeniu bb1111, otrzymywali produkt leczniczy uzyskany w następstwie pobrania szpiku kostnego z małą dawką komórek w porównaniu z obecnymi dawkami stosowanymi w badaniach leku Zynteglo, jak również po wprowadzeniu leku do obrotu (produkt wytwarzany z komórek mobilizowanych do krwi obwodowej otrzymanych w wyniku aferezy). Jeżeli można założyć, że poziom stresu proliferacyjnego zwiększa się w miarę zmniejszania dawki przeszczepionych komórek, to z powodu wyższej dawki komórek i większego odsetka komórek wszczepianych długoterminowo (CD34hi/+) otrzymanych przez pacjentów leczonych Zynteglo ryzyko dodatkowego stresu proliferacyjnego dla szpiku kostnego uważa się za mniejsze niż w przypadku opisanych dwóch pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, u których doszło do rozwoju AML.

Ponadto terapia lekiem Zynteglo oferuje pacjentom z TDT, którzy zasadniczo kwalifikowaliby się do HSCT, ale nie mają odpowiedniego (spokrewnionego) dawcy, możliwość leczenia przyczynowego z przewidywanym dożywotnym efektem. Ponieważ lek Zynteglo opiera się na transdukowanych autologicznych krwiotwórczych komórkach macierzystych, nie ma konieczności stosowania przez całe

życie immunosupresji, co stanowi dodatkową korzyść w porównaniu z konwencjonalnym allogenicznym HSCT, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów w wieku młodzieńczym.

Z uwagi na interwencyjny charakter badania w badaniu kontrolnym LTF-303 wprowadzono dłuższy okres obserwacji pacjentów z utrzymaniem częstotliwości przeprowadzania analizy miejsca integracji (ISA) pod kątem potencjalnej przewagi klonalnej co 6 miesięcy. Ponadto proponuje się podkreślenie informacji dotyczącej badań hematologicznych w ChPL poprzez stwierdzenie, że należy je wykonywać co najmniej raz w roku, co pozwoli zaplanować częstsze kontrole.

Na podstawie informacji dostarczonych w ramach niniejszej procedury arbitrażowej można stwierdzić, że:

- miejsce insercji wektora VAMP4 wydaje się nie mieć związku z onkogennością;
- mutacje po leczeniu wykryte u obu pacjentów, u których doszło do rozwoju AML, są najprawdopodobniej związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym i z podstawowym ryzykiem wystąpienia nowotworów hematologicznych u chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową;
- u chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową wyjściowe ryzyko wystąpienia nowotworów hematologicznych jest zwiększone;
- populacja pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową różni się znacznie od populacji pacjentów z  $\beta$ -talasemią (TDT) pod względem cech i objawów choroby podstawowej, możliwości leczenia zachowawczego oraz długotrwałych powikłań;
- w populacji pacjentów z TDT i populacji pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową ryzyko związane z terapią mieloablacyjną jest takie samo ze względu na te same wymogi dotyczące kondycjonowania wstępnego w przypadku stosowania leku Zynteglo, jak w przypadku stosowania bb1111. Ryzyko to wzięto pod uwagę już podczas oceny leku Zynteglo pod kątem warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i uwzględniono w ChPL;
- Obydwaj pacjenci, u których doszło do rozwoju AML po leczeniu bb1111, otrzymywali produkt leczniczy uzyskany w następstwie pobrania szpiku kostnego z małą dawką komórek w porównaniu z obecnymi dawkami stosowanymi w badaniach leku Zynteglo, jak również po wprowadzeniu leku do obrotu (produkt wytwarzany z komórek mobilizowanych do krwi obwodowej otrzymanych w wyniku aferezy). Z powodu wyższej dawki komórek i większego odsetka komórek wszczepianych długoterminowo (CD34hi/+) otrzymanych przez pacjentów leczonych Zynteglo ryzyko dodatkowego stresu proliferacyjnego dla szpiku kostnego uważa się za mniejsze niż w przypadku opisanych dwóch pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, u których doszło do rozwoju AML.

Biorąc pod uwagę wszystkie omówione wyżej dane oraz fakt, że w populacji chorych z TDT uczestniczącej w badaniu klinicznym z zastosowaniem beti-cel nie wystąpił żaden przypadek nowotworu hematologicznego w okresie 7 lat obserwacji, PRAC, w ścisłej współpracy z ekspertami z CAT, stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Zynteglo pozostaje pozytywny, ale zalecił wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych i planie zarządzania ryzykiem mających na celu:

- dodanie informacji o tym, że pacjenci powinni być także obserwowani pod kątem zmian mielodysplastycznych, oprócz białaczki czy chłoniaka;
- doprecyzowanie, że pacjenci powinni być kontrolowani co najmniej raz w roku przez okres 15 lat;
- lepsze poinformowanie pacjentów o ryzyku związanym z kondycjonowaniem mieloablacyjnym poprzez materiały edukacyjne;

- przekazanie także, że pacjenci powinni być kontrolowani co najmniej raz w roku również w badaniu rejestrowym REG-501 i że należy wydłużyć okres kontroli przeprowadzanych co 6 miesięcy w długoterminowym badaniu obserwacyjnym LTF-303 do 5 lat (po tym czasie kontrole będą odbywać się raz w roku).

### Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących leku Zynteglo.
- PRAC rozpatrzył całość danych przedłożonych w czasie procedury arbitrażowej, dotyczących rozwoju ostrej białaczki szpikowej (AML) w badaniu klinicznym u dwóch pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową leczonych badaniem produktem leczniczym bb1111 transdukowanym tym samym wektorem lentiwirusowym, co lek Zynteglo (betibeglogene autotemcel lub beti-cel), w tym odpowiedzi złożone na piśmie przez podmiot odpowiedzialny. PRAC rozważył również opinie wyrażone przez ekspertów CAT.
- PRAC zauważył, że na podstawie kompleksowej analizy dostępnych informacji na temat miejsca integracji w jednym ze zgłoszonych przypadków AML nie można wykazać związku genu VAMP4 z onkogennością, dlatego związek przyczynowy zdarzenia onkogenego z integracją wektora lentiwirusowego w miejscu VAMP4 uznaje się za mało prawdopodobny.
- PRAC stwierdził również, że mutacje po leczeniu wykryte u drugiego pacjenta z AML leczonego bb1111, u którego komórki białaczkowe nie zawierały wektora lentiwirusowego, są najprawdopodobniej związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Na podstawie wiedzy naukowej dotyczącej stresu proliferacyjnego i jego wpływu na pacjentów PRAC uznał także, że zwiększony stres dla szpiku kostnego wynikający z małej liczby podanych komórek i braku odpowiedzi klinicznej mógł przyczynić się do rozwoju AML w zgłoszonych przypadkach.
- Dostępne dane niekliniczne i dane dotyczące jakości również nie wskazują na zwiększone ryzyko powstania nowotworów w wyniku transdukcji komórek z wektorem lentiwirusowym zastosowanym w leku Zynteglo i bb111.
- PRAC stwierdził, że ogólnie rzecz biorąc, nie ma dowodów na to, iż integracja wektora miała udział w rozwoju zdarzeń AML zgłoszonych w przypadku stosowania bb1111, a zatem ryzyko AML związane z przyjmowaniem leku Zynteglo pozostaje niezmiennione. Podobnie jak w przypadku innych terapii genowych, onkogeneza insercyjna nadal stanowi istotne potencjalne ryzyko także dla leku Zynteglo, dlatego PRAC zalecił, aby co najmniej raz w roku kontrolować pacjentów także pod kątem mielodysplazji, oprócz białaczki lub chłoniaka (włącznie z oznaczeniem pełnej morfologii krwi). W związku z tym zalecono odpowiednie zmiany w drukach informacyjnych mające na celu podkreślenie tych informacji.
- PRAC zgodził się również na zmianę najważniejszych przekazów w materiałach edukacyjnych w celu podkreślenia informacji na temat ryzyka związanego z kondycjonowaniem mieloablacyjnym oraz położenie dodatkowego nacisku na konieczność okresowej kontroli pacjentów pod kątem występowania nowotworów złośliwych po zastosowaniu leku Zynteglo. PRAC zalecił także wprowadzenie zmian do planu zarządzania ryzykiem w celu odzwierciedlenia tych środków i doprecyzowania częstotliwości przeprowadzania analizy miejsca integracji w długoterminowych badaniach obserwacyjnych.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leku Zynteglo pozostaje korzystny z zastrzeżeniem uzgodnionych warunków dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i innych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zynteglo.

#### **Projekt opinii CAT**

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, CAT zgadza się z ogółem wniosków PRAC i podstaw do wydanego zalecenia.

#### **Opinia CHMP**

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC i projektem opinii CHMP przygotowanym przez CAT, CHMP zgadza się z ogółem wniosków PRAC i podstaw do wydanego zalecenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu