

Anexa IV
Concluzii științifice

Medicamentul nu mai este autorizat

Concluzii științifice

La 18 februarie 2021, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Zynteglo.

Într-un studiu clinic au fost raportate 4 evenimente care au vizat 2 cazuri de sindrom mielodisplazic (SMD) și 2 cazuri de leucemie mieloidă acută (LMA) în care medicamentul bb1111 a fost administrat pacienților cu siclemie. Din cele 2 cazuri de SMD, unul nu a fost confirmat, iar un pacient a progresat mai târziu la LMA, în continuare fiind evaluate 3 evenimente la 2 pacienți.

Având în vedere că bb1111 conține același vector lentiviral ca Zynteglo (betibeglogen autotemcel sau beti-cel), orice concluzii privind asocierea dintre tratamentul cu bb1111 și dezvoltarea LMA ar fi putut avea implicații pentru raportul beneficiu-risc al Zynteglo. Zynteglo este aprobat pentru tratamentul talasemiei dependente de transfuzie (TDT) la pacienți >12 ani cu genotip non- β^0/β^0 și fără donator compatibil CSH, în timp ce bb1111 pentru siclemie nu este autorizat în prezent în nicio țară.

PRAC, în strânsă colaborare cu experții Comitetului pentru terapii avansate (CAT), a analizat toate datele disponibile privind dezvoltarea leucemiei mieloide acute (LMA) la pacienții cu siclemie care a apărut în asociere cu medicamentul bb1111, care conține același vector lentiviral inclus și în Zynteglo (betibeglogen autotemcel sau beti-cel), calitatea produsului bb1111 administrat în cazurile de LMA/SMD, precum și datele privind calitatea și datele non-clinice și clinice/ulterioare punerii pe piață referitoare la Zynteglo.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Populația cu siclemie diferă substanțial de populația cu β -talasemie în ceea ce privește caracteristicile și simptomele bolii, opțiunile de tratament conservator și complicațiile pe termen lung.

Pe baza datelor și a investigațiilor prezentate în cadrul acestei sesizări, se consideră puțin probabilă o asociere cauzală între evenimentul oncogen și integrarea la locul de integrare VAMP4 a vectorului lentiviral (VLV) și rolul direct al VAMP4 în dezvoltarea LMA într-unul dintre cazurile de siclemie.

Investigarea aprofundată a posibilităților alternative de implicare a locului de integrare în dezvoltarea LMA a fost exclusă pe cât posibil, pe baza cunoștințelor și metodelor științifice actuale.

Pe de altă parte, mai mulți factori de risc asociați cu procedura de tratament (condiționarea mieloablativă, TCSH) și cu medicamentul [doză mică de celule stem și progenitoare hematopoietice (CSPH), număr de copii ale vectorului relativ scăzut], care s-ar putea traduce prin lipsa efectului clinic observat, ar putea să fi contribuit în ansamblu la stresul proliferativ asupra CSPH, fiind posibil să fi contribuit la dezvoltarea LMA în două cazuri raportate la pacienții cu siclemie.

În ceea ce privește calitatea medicamentului bb1111 primit de pacienții cu LMA, au fost îndeplinite toate specificațiile referitoare la eliberare.

Au fost evaluate date de la 63 de subiecți din 4 studii de dezvoltare clinică pentru Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 și 212). Datele reflectă un tratament bine tolerat, în principal cu reacții adverse care nu sunt grave. Au fost raportate 50 de evenimente adverse grave la 29 de subiecți, dintre care 13 au apărut înainte de efectuarea perfuziei cu medicamentul și au fost atribuite procedurilor de studiu, mobilizării și aferezei. Celelalte 37 de evenimente adverse grave au fost determinate de tratament și s-au manifestat la 22 de subiecți. Nu au existat evenimente de ruptură splenică la subiecții tratați cu beti-cel (risc potențial). A apărut un eveniment advers grav de trombocitopenie de gradul 3, 16 evenimente de trombocitopenie nu au fost grave și au fost evaluate ca fiind asociate sau posibil asociate. Majoritatea celorlalte evenimente evaluate ca fiind asociate sau posibil asociate cu

medicamentul au fost în concordanță cu reacțiile adverse ale crioconservantului DMSO utilizat în tratamentul cu beti-cel. Grefarea întârziată a trombocitelor este reflectată în motivele de îngrijorare privind siguranța ca risc identificat pentru Zynteglo și este monitorizată îndeaproape după tratament. În afară de apariția unui eveniment de epistaxis, până în prezent nu au apărut alte evenimente hemoragice grave în contextul trombocitopeniei la pacienții tratați cu beti-cel.

Singurul pacient tratat cu Zynteglo în perioada ulterioară punerii pe piață a avut o evoluție favorabilă, cu grefarea neutrofilelor în ziua 27. În prezent, pacientul nu are nevoie de transfuzii. Hemograma a arătat că Hb este la 11,2 g/dl, iar trombocitele sunt stabile la 29 000/ μ l în ziua 61 (grefarea trombocitelor la 12 aprilie 2021 este zero, care este definită ca fiind susținută la >20 000 trombocite/ μ l).

Analizele locului de integrare efectuate la toți subiecții cu β -talasemie au continuat să nu indice dominanță clonală și nu a apărut nicio malignitate (leucemie/SMD/limfom sau altele) într-un interval maxim de urmărire de 71,8 luni de la tratament (date obținute din a doua evaluare pentru reinnoire).

În general, nu există nicio dovadă că integrarea vectorului este implicată în dezvoltarea celor două evenimente de LMA. Este posibil ca alți factori de risc asociați cu utilizarea busulfanului pentru condiționarea mieloablativă, boala subiacentă, precum și un răspuns slab la tratament să fi contribuit la dezvoltarea LMA în două cazuri de siclemie. Factorii de risc care sunt direct asociați medicamentului bb1111 (doză mică de CSHP, număr de copii ale vectorului relativ scăzut, lipsa efectului clinic) sunt considerați mici în cazul Zynteglo și este puțin probabil să contribuie în mod substanțial la creșterea riscului de LMA raportat în cazul pacienților cu TDT. Factorii de risc asociați procedurii de transplant în sine au fost deja luați în considerare în evaluarea raportului beneficiu-risc la momentul aprobării condiționate inițiale.

Ambii subiecți care au dezvoltat LMA în urma tratamentului cu bb1111 au primit medicamentul obținut din recoltarea de măduvă osoasă cu o doză mică de celule în comparație cu dozele actuale utilizate în studiile cu Zynteglo, precum și cele utilizate ulterior punerii pe piață (medicament obținut din celule periferice mobilizate obținute prin afereză). Dacă se poate presupune că gradul de stres proliferativ crește odată cu scăderea dozei de celule transplantate, atunci, din cauza dozei mai mari de celule și a procentului mai mare de celule grefante pe termen lung (CD34^{hi}/+) primite de pacienții tratați cu Zynteglo, se consideră că riscul de stres proliferativ suplimentar asupra măduvei osoase este mai mic decât în cazul celor doi pacienți cu siclemie care au dezvoltat LMA.

În cele din urmă, pentru pacienții cu TDT, tratamentul cu Zynteglo oferă acestor pacienți, care în principal ar fi eligibili pentru TCSH, dar care nu au donator compatibil (înrudit), o opțiune de tratament cauzal cu efect preconizat pe toată durata vieții. Întrucât Zynteglo se bazează pe celule stem hematopoietice autologe transduse, nu se justifică terapia imunosupresivă pe tot parcursul vieții, ceea ce se consideră a fi un avantaj suplimentar față de tratamentul convențional cu TCSH alogen, în special în ceea ce privește pacienții adolescenți.

În ceea ce privește urmărirea pacienților, menținerea pentru o perioadă mai lungă a frecvenței analizelor locului de integrare de 6 luni pentru eventuala dominanță clonală este pusă în aplicare în studiul de urmărire LTF-303, dată fiind natura intervențională a studiului. În plus, se propune consolidarea informațiilor din RCP privind bilanțul hematologic prin menționarea faptului că acesta trebuie să se realizeze cel puțin o dată pe an, pentru a permite programe de urmărire mai frecvente.

Pe baza informațiilor furnizate în cadrul acestei sesizări, se poate concluziona că:

- Locul de integrare a vectorului VAMP4 nu pare a fi asociat cu oncogenicitate.
- Mutațiile detectate după tratament la ambii pacienți care au dezvoltat LMA sunt cel mai probabil asociate condiționării mieloablative și unui risc subiacent de malignitate hematologică la pacienții cu siclemie.
- Populația cu siclemie prezintă risc inițial crescut de malignități hematologice.
- Populația cu siclemie diferă substanțial de populația cu β -talasemie (TDT) în ceea ce privește caracteristicile și simptomele bolii subiacente, opțiunile de tratament conservator și complicațiile pe termen lung.
- Populația cu TDT și populația cu siclemie împart riscul asociat tratamentului mieloablative din cauza aceluiași cerințe de condiționare pentru Zynteglo ca și pentru bb1111. Acest risc a fost deja luat în considerare în timpul evaluării Zynteglo pentru autorizația de punere pe piață condiționată și este acoperit în RCP.
- Ambii subiecți care au dezvoltat LMA în urma tratamentului cu bb1111 au primit un medicament obținut din recoltarea de măduvă osoasă cu o doză mică de celule în comparație cu dozele actuale utilizate în studiile cu Zynteglo, precum și cele utilizate ulterior punerii pe piață (medicament obținut din celule periferice mobilizate obținute prin afereză). Din cauza dozei mai mari de celule și a procentului mai mare de celule grefante pe termen lung (CD34hi/+) primite de pacienții tratați cu Zynteglo, se consideră că riscul de stres proliferativ suplimentar asupra măduvei osoase este mai mic decât în cazul celor doi pacienți cu siclemie care au dezvoltat LMA.

Luând în considerare toate datele discutate mai sus și faptul că nu a apărut niciun caz de malignitate hematologică la populația cu TDT tratată cu beti-cel în studiul clinic pe parcursul unei perioade de urmărire de 7 ani, PRAC, în strânsă colaborare cu experții din cadrul CAT, a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Zynteglo rămâne pozitiv, dar a recomandat modificarea informațiilor referitoare la produs și a planului de management al riscurilor, pentru

- adăugarea faptului că pacienții trebuie monitorizați și pentru mielodisplazie, pe lângă leucemie sau limfom;
- clarificarea faptului că monitorizarea pacienților trebuie să se realizeze cel puțin o dată pe an pe parcursul a 15 ani;
- o mai bună informare a pacienților privind riscurile condiționării mieloablative prin materiale educaționale;
- reflectarea faptului că monitorizarea pacienților trebuie să se realizeze cel puțin o dată pe an și în studiul pe bază de registru REG-501 și că monitorizarea la fiecare 6 luni în studiul de urmărire pe termen lung LTF-303 trebuie să se extindă până la 5 ani (ulterior, monitorizarea urmând să se realizeze anual).

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență pentru Zynteglo.
- PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate în cadrul sesizării cu privire la dezvoltarea leucemiei mieloide acute (LMA) în cadrul unui studiu clinic la doi pacienți cu siclemie tratați cu medicamentul pentru investigație clinică bb1111 transdus cu același vector lentiviral ca Zynteglo (betibeglogen autotemcel sau beti-cel), inclusiv răspunsurile prezentate în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață. De asemenea, PRAC a luat în considerare avizele formulate de experții CAT.
- PRAC a remarcat că, pe baza analizării aprofundate a informațiilor disponibile privind locul de integrare de la unul dintre cazurile raportate de LMA, nu există cunoștințe potrivit cărora gena VAMP4 să fie asociată cu oncogenitatea; prin urmare, se consideră că este puțin probabilă o asociere cauzală între evenimentul oncogen și integrarea vectorului lentiviral la locul de integrare VAMP4.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că mutațiile detectate după tratament la un al doilea pacient cu LMA tratat cu bb1111, la care celulele leucemice nu conțineau vectorul lentiviral, sunt cel mai probabil asociate condiționării mieloablative. De asemenea, pe baza cunoștințelor științifice despre stresul proliferativ și impactul său asupra pacienților, PRAC consideră că stresul crescut asupra măduvei osoase din cauza numărului mic de celule administrate și a lipsei răspunsului clinic este posibil să fi contribuit la dezvoltarea LMA în cazurile raportate.
- De asemenea, datele non-clinice și privind calitatea disponibile nu au indicat o creștere a riscului tumorigen prin transducția celulelor cu vectorul lentiviral utilizat în Zynteglo și bb1111.
- PRAC a concluzionat că, în general, nu există nicio dovadă că integrarea vectorului este implicată în dezvoltarea evenimentelor de LMA raportate în asociere cu bb1111 și, prin urmare, riscul de LMA asociat cu Zynteglo rămâne neschimbat. Ca și în cazul altor terapii genice, oncogeneza inserțională rămâne un risc potențial important și pentru Zynteglo, iar PRAC recomandă ca pacienții să fie monitorizați cel puțin anual și pentru mielodisplazie, pe lângă leucemie sau limfom (incluzând o hemogramă). În consecință, au fost recomandate modificări pentru a consolida informațiile referitoare la produs.
- De asemenea, PRAC a fost de acord cu mesajele-cheie revizuite pentru materialele educaționale având scopul de a consolida informațiile privind riscurile asociate condiționării mieloablative și de a sublinia mai mult monitorizarea periodică a pacienților pentru malignități după tratamentul cu Zynteglo. De asemenea, PRAC a recomandat modificarea planului de management al riscurilor pentru a reflecta aceste măsuri și pentru a clarifica frecvența cu care să fie efectuată analiza locului de integrare în studiile de urmărire pe termen lung.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Zynteglo rămâne favorabil, sub rezerva condițiilor convenite pentru autorizația de punere pe piață și a modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs și a altor activități de reducere la minimum a riscurilor.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Zynteglo.

Proiect de aviz CAT

În urma analizării recomandării PRAC, CAT a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC și a proiectului de aviz al CHMP întocmit de CAT, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele recomandării sale.

Medicamentul nu mai este autorizat