

Příloha IV
Vědecké závěry

Léčivý přípravek již není registrován

Vědecké závěry

Dne 18. února 2021 požádala Evropská komise v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů agenturu o stanovisko, zda má být rozhodnutí o registraci přípravku Zynteglo zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

V klinické studii, v níž byl léčivý přípravek bb1111 podáván pacientům se srpkovitou anémií, byly hlášeny čtyři případy týkající se 2 případů myelodysplastického syndromu (MDS) a 2 případů akutní myeloidní leukémie (AML). Ze 2 případů MDS nebyl jeden potvrzen a u jednoho pacienta došlo později k progresi do AML, přičemž byly dále posuzovány 3 případy u 2 pacientů.

Jelikož přípravek bb1111 obsahuje stejný lentivirový vektor jako přípravek Zynteglo (betibeglogen autotemcel nebo beti-cel), jakékoli závěry o souvislosti mezi léčbou přípravkem bb1111 a rozvojem AML by mohly mít důsledky pro poměr přínosů a rizik přípravku Zynteglo. Přípravek Zynteglo je schválen k léčbě talasemie závislé na transfuzi u pacientů ve věku > 12 let s non- β^0/β^0 genotypem, pro něž není k dispozici žádný odpovídající dárce HSC, zatímco přípravek bb1111 pro léčbu srpkovité anémie není v současné době v žádné zemi registrován.

Výbor PRAC v úzké spolupráci s odborníky z Výboru pro moderní terapie (Committee for Advanced Therapies, CAT) přezkoumal všechny dostupné údaje týkající se rozvoje akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů se srpkovitou anémií, která se vyskytla u léčivého přípravku bb1111 obsahujícího stejný lentivirový vektor, jaký je obsažen v přípravku Zynteglo (betibeglogen autotemcel nebo beti-cel), údaje týkající se kvality přípravku bb1111 podávaného v případech AML/MDS, jakož i údaje o kvalitě přípravku Zynteglo a jeho neklinické i klinické údaje / údaje po uvedení přípravku na trh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Populace se srpkovitou anémií se podstatně liší od populace s β -talasemií z hlediska charakteristik a příznaků onemocnění, konzervativních možností léčby a dlouhodobých komplikací.

Na základě údajů a šetření poskytnutých v rámci tohoto přezkoumání je příčinná souvislost onkogenní příhody s integrací lentivirového vektoru (LVV) v integračním místě VAMP4 a přímé role VAMP4 v rozvoji AML v jednom z případů srpkovité anémie považována za nepravděpodobnou. Na základě stávajících vědeckých poznatků a metod bylo pomocí důkladného vyšetření možných alternativních cest vyloučeno zapojení integračního místa do rozvoje AML.

Na druhé straně mohlo několik rizikových faktorů souvisejících s léčebným postupem (myeloablativní přípravný režim, HSCT) a léčivým přípravkem (nízká dávka hematopoetických kmenových a progenitorových buněk (HSPC), relativně nízký počet kopií vektoru (VCN)), které se potenciálně projevují nepřítomností pozorovaného klinického účinku, přispět k proliferativnímu tlaku na HSPC, což mohlo ve dvou hlášených případech u pacientů se srpkovitou anémií přispět k rozvoji AML.

Z hlediska kvality přípravku bb1111, který byl podáván pacientům s AML, byly splněny všechny podmínky pro propouštění léčivého přípravku.

Byly hodnoceny údaje od 63 subjektů ze 4 studií klinického vývoje přípravku Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 a 212). Údaje odrážejí dobře snášenou léčbu s většinou nezávažnými nežádoucími účinky. U 29 subjektů bylo hlášeno 50 závažných nežádoucích příhod, z nichž 13 se vyskytlo před infuzí léčivého přípravku a bylo přičítáno postupům ve studii, mobilizaci a aferéze. Zbývajících 37 závažných nežádoucích příhod se objevilo během léčby a vyskytlo se u 22 subjektů. U subjektů léčených přípravkem beti-cel se nevyskytly žádné případy ruptury sleziny (potenciální riziko). Vyskytla se jedna závažná nežádoucí příhoda trombocytopenie stupně 3, 16 příhod trombocytopenie bylo nezávažných a bylo vyhodnoceno jako možná související nebo související. Většina dalších příhod, které

byly jako související nebo možná související přisuzovány léčivému přípravku, odpovídala nežádoucím účinkům kryokonzervantu dimethylsulfoxidu používaného u přípravku beti-cel. Zpožděný engraftment trombocytů je zachycen v obavách týkajících se bezpečnosti jakožto zjištěné riziko přípravku Zynteglo a po léčbě je pečlivě sledován. Kromě jedné příhody epistaxe se u pacientů léčených přípravkem beti-cel dosud nevyskytly žádné jiné závažné krvácivé příhody související s trombocytopenií.

U jediného pacienta léčeného přípravkem Zynteglo v období po uvedení přípravku na trh se 27. den objevil příznivý průběh neutrofilního engraftmentu. Pacient v současné době nevyžaduje transfuze. Při vyšetření krevního obrazu byla zjištěna hladina hemoglobinu 11,2 g/dl a počet trombocytů byl 61. den stabilní na hodnotě 29 000 buněk/ μ l (12. dubna 2021 nebyl engraftment trombocytů, definovaný jako stálá hladina > 20 000 trombocytů/ μ l).

Analýzy integračního místa (ISA) provedené u všech subjektů s β -talasemií byly i nadále nejednoznačné z hlediska klonální predominance a během maximální doby následného sledování v délce 71,8 měsíce po léčbě nedošlo k žádné malignitě (leukémii/MDS/lymfomu nebo jiné) (údaje získané ze druhého hodnocení prodloužení).

Celkově neexistují důkazy o tom, že by se na rozvoji dvou příhod AML podílela integrace vektoru. Ve dvou případech srpkovité anémie mohly k rozvoji AML přispět další rizikové faktory související s používáním busulfanu pro myeloablativní přípravný režim, základním onemocněním, jakož i nedostatečnou odpovědí na léčbu. Rizikové faktory, které přímo souvisí s léčivým přípravkem bb1111 (nízká dávka HSCT, relativně nízká hladina VCN, nedostatečný klinický účinek), jsou pro přípravek Zynteglo považovány za nízké a je nepravděpodobné, že by významně přispívaly ke zvýšenému riziku rozvoje AML hlášenému u pacientů s β -talasemií. Rizikové faktory související se samotnou transplantací již byly zohledněny v hodnocení přínosů a rizik v době původního podmíněného schválení.

Oba subjekty, u nichž se po léčbě přípravkem bb1111 rozvinula AML, obdržely léčivý přípravek vyrobený z odběru kostní dřeně s nízkou dávkou buněk ve srovnání se současnými dávkami používanými v hodnoceních přípravku Zynteglo i v podmínkách po uvedení přípravku na trh (přípravek vyrobený z periferních mobilizovaných buněk získaných aferézou). Pokud lze předpokládat, že se stupeň proliferativního tlaku zvyšuje se snižující se dávkou transplantovaných buněk, pak v důsledku vyšší dávky buněk a vyššího podílu dlouhodobě engraftujících buněk (CD34hi/+), které obdrželi pacienti léčení přípravkem Zynteglo, je riziko dalšího proliferativního tlaku na kostní dřeň považováno za nižší než u dvou pacientů se srpkovitou anémií, u nichž došlo k rozvoji AML.

V neposlední řadě nabízí léčba přípravkem Zynteglo pacientům s β -talasemií, kteří by principiálně byli vhodní k HSCT, ale nemají odpovídajícího (příbuzného) dárce, možnost kauzální léčby, u níž se očekává celoživotní účinek. Jelikož je přípravek Zynteglo založen na transdukovaných autologních hematopoetických kmenových buňkách, není nutná celoživotní imunosupresivní léčba, což je považováno za další výhodu v porovnání s konvenční allogenní HSCT léčbou, zejména s ohledem na dospívající pacienty.

S ohledem na sledování pacienta je ve studii LTF-303 následného sledování, která má intervenční charakter, zavedeno delší období 6měsíční frekvence ISA pro možnou klonální predominanci. Dále se navrhuje v souhrnu údajů o přípravku posílit informace týkající se hematologického vyšetření stanovením, že by k němu mělo docházet nejméně jednou ročně, což by umožnilo častější kontroly.

Na základě informací poskytnutých v rámci tohoto přezkoumání lze dospět k závěru, že:

- Zdá se, že integrační místo vektoru VAMP4 není spojeno s onkogenitou.
- Mutace po léčbě zjištěné u obou pacientů, u nichž došlo k rozvoji AML, s největší pravděpodobností souvisejí s myeloablativním přípravným režimem a základním rizikem hematologické malignity u pacientů se srpkovitou anémií.

- Populace se srpkovitou anémií má zvýšené výchozí riziko hematologických malignit.
- Populace se srpkovitou anémií se podstatně liší od populace s β -talasemií v charakteristikách a příznacích základního onemocnění, konzervativních možnostech léčby a dlouhodobých komplikacích.
- U populace s β -talasemií i populace se srpkovitou anémií se vyskytuje riziko spojené s myeloablativní léčbou v důsledku stejných požadavků na přípravný režim pro přípravek Zynteglo i přípravek bb1111. Toto riziko bylo vzato v úvahu již během podmíněné registrace (CMA) přípravku Zynteglo a je zahrnuto v souhrnu údajů o přípravku.
- Oba subjekty, u nichž se po léčbě přípravkem bb1111 rozvinula AML, obdržely léčivý přípravek vyrobený z odběru kostní dřeně s nízkou dávkou buněk ve srovnání se současnými dávkami používanými v hodnoceních přípravku Zynteglo i v podmínkách po uvedení přípravku na trh (přípravek vyrobený z periferních mobilizovaných buněk získaných aferézou). V důsledku vyšší dávky buněk a vyššího podílu dlouhodobě engraftujících buněk (CD34hi/+), které obdrželi pacienti léčení přípravkem Zynteglo, je riziko dalšího proliferativního tlaku na kostní dřeň považováno za nižší než u dvou pacientů se srpkovitou anémií, u nichž došlo k rozvoji AML.

Po zvážení všech výše diskutovaných údajů a skutečnosti, že v klinickém hodnocení u populace s β -talasemií s podáváním přípravku beti-cel se během sledování po dobu 7 let nevyskytl žádný případ hematologické malignity, dospěl výbor PRAC v úzké spolupráci s odborníky z Výboru pro moderní terapie k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Zynteglo zůstává příznivý, avšak doporučil změny v informacích o přípravku a plánu řízení rizik:

- uvést, že pacienti mají být kromě leukemie nebo lymfomu sledováni také z hlediska myelodysplazie,
- objasnit, že sledování pacientů se má provádět alespoň jednou ročně po dobu 15 let,
- lépe informovat pacienty o rizicích myeloablativního přípravného režimu prostřednictvím vzdělávacích materiálů,
- zohlednit také, že sledování pacientů má probíhat alespoň jednou ročně, a to i v registrové studii REG-501, a prodloužit 6měsíční sledování v dlouhodobé studii následného sledování LTF-303 až na 5 let, (poté bude sledování prováděno jednou ročně).

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Zynteglo.
- Výbor PRAC zvážil veškeré údaje předložené během přezkoumání, které se týkají rozvoje akutní myeloidní leukemie (AML) v klinickém hodnocení u dvou pacientů se srpkovitou anémií léčených hodnoceným léčivým přípravkem bb1111 transdukovaným stejným lentivirovým vektorem jako přípravek Zynteglo (betibeglogen autotemcel nebo beti-cel), včetně písemných odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci. Výbor PRAC rovněž zvážil názory vyjádřené odborníky Výboru pro moderní terapie (CAT).
- Výbor PRAC konstatoval, že na základě rozsáhlého přezkumu dostupných informací o integračním místě nalezeném v jednom z hlášených případů AML není známo, že by byl gen VAMP4 spojen s onkogenitou, proto se příčinná souvislost onkogenní příhody s integrací lentivirového vektoru v místě VAMP4 považuje za nepravděpodobnou.

- Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že mutace po léčbě zjištěné u druhého pacienta s AML léčeného přípravkem bb1111, u něhož leukemické buňky neobsahovaly lentivirový vektor, s největší pravděpodobností souvisejí s myeloablativním přípravným režimem. Na základě vědeckých poznatků o proliferativním tlaku a jeho dopadu na pacienty výbor PRAC také usoudil, že zvýšený tlak na kostní dřeň způsobený nízkým počtem podaných buněk a nedostatečnou klinickou odpovědí mohl v hlášených případech přispět k rozvoji AML.
- Dostupné neklinické údaje a údaje o kvalitě rovněž nenaznačily zvýšené tumorigenní riziko v důsledku transdukce buněk lentivirovým vektorem použitým v přípravcích Zynteglo a bb1111.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že celkově neexistují žádné důkazy o tom, že by se integrace vektoru podílela na rozvoji příhod AML hlášených u přípravku bb1111, a proto riziko AML spojené s přípravkem Zynteglo zůstává nezměněno. Stejně jako u jiných genových terapií zůstává i u přípravku Zynteglo významným potenciálním rizikem inzerční onkogeneze. Výbor PRAC doporučil, aby pacienti kromě leukemie nebo lymfomu (včetně celkového krevního obrazu) byli nejméně jednou ročně vyšetřeni také z hlediska myelodysplazie. V tomto ohledu byly doporučeny odpovídající změny za účelem posílení informací o přípravku.
- Výbor PRAC také odsouhlasil revidovaná klíčová sdělení pro vzdělávací materiály s cílem posílit informace o rizicích spojených s myeloablativním přípravným režimem a dále zdůraznit pravidelné sledování pacientů na malignitu po léčbě přípravkem Zynteglo. Výbor PRAC také doporučil změny plánu řízení rizik, které by odrážely tato opatření a vyjasnily četnost analýzy integračního místa v dlouhodobých studiích následného sledování.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Zynteglo zůstává příznivý za předpokladu splnění schválených podmínek pro registraci a odsouhlasených změn v informacích o přípravku a dalších opatření pro minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Zynteglo.

Návrh stanoviska Výboru pro moderní terapie

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CAT s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC a návrhu stanoviska výboru CHMP, který vypracoval výbor CAT, souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.