

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 18 Φεβρουαρίου 2021, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Zynteglo.

Σε μια κλινική δοκιμή, στην οποία χορηγήθηκε το φάρμακο bb1111 σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCD), έχουν αναφερθεί τέσσερα περιστατικά που αφορούν 2 περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) και 2 οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ). Από τις 2 περιπτώσεις ΜΔΣ, μία δεν επιβεβαιώθηκε και ένας/μία ασθενής παρουσίασε επιδείνωση σε ΟΜΛ στη συνέχεια, ενώ 3 περιστατικά σε 2 ασθενείς αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Δεδομένου ότι το bb1111 περιέχει τον ίδιο φακοϊκό φορέα με το Zynteglo (betibeglogene autotemcel ή beti-cel), τυχόν συμπεράσματα σχετικά με τη συσχέτιση της θεραπείας με bb1111 και την ανάπτυξη ΟΜΛ θα μπορούσαν να έχουν επιπτώσεις στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Zynteglo. Το Zynteglo έχει εγκριθεί ως θεραπεία για τη μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών με μη-β⁰/β⁰ γονότυπο και χωρίς συμβατό δότη HSC, ενώ το bb1111 δεν έχει επί του παρόντος λάβει άδεια κυκλοφορίας σε καμία χώρα για την SCD.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), σε στενή συνεργασία με τους εμπειρογνώμονες της Επιτροπής Προηγμένων Θεραπειών (CAT), εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία που προέκυψαν με το φάρμακο bb1111 που περιέχει τον ίδιο φακοϊκό φορέα που περιλαμβάνεται επίσης στο Zynteglo (betibeglogene autotemcel ή beti-cel), την ποιότητα του προϊόντος bb1111 που χορηγήθηκε στις περιπτώσεις ΟΜΛ/ΜΔΣ, καθώς και την ποιότητα, τα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα/τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά του Zynteglo.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Ο πληθυσμός με δρεπανοκυτταρική αναιμία διαφέρει σημαντικά από τον πληθυσμό με β-θαλασσαιμία όσον αφορά τα χαρακτηριστικά και τα συμπτώματα της νόσου, τις επιλογές συντηρητικής θεραπείας και τις μακροχρόνιες επιπλοκές.

Με βάση τα δεδομένα και τις έρευνες που παρασχέθηκαν μέσω της παρούσας παραπομπής, θεωρείται απίθανη η ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης του ογκογόνου συμβάντος με ενσωμάτωση στη θέση ενσωμάτωσης VAMP4 του φακοϊκού φορέα (LVV) και του άμεσου ρόλου του VAMP4 στην ανάπτυξη ΟΜΛ σε μία από τις περιπτώσεις SCD. Έχει αποκλειστεί η διενέργεια ενδεδειγμένης πραγματογνωμοσύνης πιθανών εναλλακτικών οδών συμμετοχής της θέσης ενσωμάτωσης στην ανάπτυξη ΟΜΛ, στον βαθμό που αυτό είναι εφικτό, με βάση τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις και μεθόδους.

Από την άλλη πλευρά, διάφοροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διαδικασία θεραπείας (μυελοαφαιρετική προετοιμασία, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)) και το φάρμακο (χαμηλή δόση αιμοποιητικών αρχέγονων και προγονικών κυττάρων (HSPC), σχετικά χαμηλός αριθμός αντιγράφων φορέα (VCN)), οι οποίοι δυνητικά μεταφράζονται σε έλλειψη κλινικής επίδρασης, μπορεί να έχουν συμβάλει ανεξαιρέτως σε υπερπλαστική πίεση στα HSPC, η οποία μπορεί να έχει συμβάλει στην ανάπτυξη ΟΜΛ σε δύο περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με SCD.

Όσον αφορά την ποιότητα του προϊόντος bb1111 που έλαβαν οι ασθενείς με ΟΜΛ, πληρούνται όλες οι προδιαγραφές αποδέσμευσης.

Αξιολογήθηκαν δεδομένα από 63 συμμετέχοντες/ούσες σε 4 μελέτες κλινικής ανάπτυξης για το Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 και 212). Τα δεδομένα αντανakλούν μια καλά ανεκτή θεραπεία με κυρίως μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πενήντα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από 29 συμμετέχοντες/ούσες, εκ των οποίων 13 εμφανίστηκαν πριν από την έγχυση του φαρμάκου και αποδόθηκαν σε διαδικασίες της μελέτης, σε κινητοποίηση και σε αιμαφαίρεση. Οι υπόλοιπες 37 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οφείλονταν στη θεραπεία και εμφανίστηκαν σε 22 συμμετέχοντες/ούσες. Δεν έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ρήξης σπλήνας σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με beti-cel (δυσνητικός κίνδυνος). Προέκυψε ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν θρομβοκυτταροπενίας βαθμού 3, 16 συμβάντα θρομβοκυτταροπενίας ήταν μη σοβαρά και αξιολογήθηκαν ως ενδεχομένως σχετιζόμενα ή ως σχετιζόμενα. Τα περισσότερα άλλα συμβάντα που αποδόθηκαν ως σχετιζόμενα ή πιθανώς σχετιζόμενα με το φάρμακο ήταν συνεπή με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του κρουσυντηρητικού DMSO που χρησιμοποιείται στη beti-cel. Η καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων αποτυπώνεται στις ανησυχίες για την ασφάλεια ως προσδιορισμένος κίνδυνος για το Zynteglo και παρακολουθείται στενά μετά τη θεραπεία. Εκτός από ένα συμβάν επίσταξης, δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι στιγμής άλλα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα σε σχέση με θρομβοκυτταροπενία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με beti-cel.

Ο/Η μόνος/η ασθενής που έλαβε θεραπεία με Zynteglo μετά την κυκλοφορία στην αγορά ακολούθησε ευνοϊκή πορεία με εμφύτευση ουδετερόφιλων την Ημέρα 27. Ο/Η ασθενής αυτή τη στιγμή δεν χρειάζεται μετάγγιση. Το αιμοδιάγραμμα έδειξε ότι η αιμοσφαιρίνη στα 11,2 g/dl και τα αιμοπετάλια είναι σταθερά στα 29 000/μl την Ημέρα 61 (12-Απρ-2021-καμία εμφύτευση αιμοπεταλίων, που ορίζεται ως εμμένουσα >20 000 pts/μl).

Οι αναλύσεις των θέσεων ενσωμάτωσης (ISA) που διενεργήθηκαν σε όλους/ες τους/τις συμμετέχοντες/ούσες με β-θαλασσαιμία συνέχισαν να μην είναι εμφανείς για την κλωνική επικράτηση και δεν προέκυψε καμία κακοήθεια (λευχαιμία/ΜΔΣ/λέμφωμα ή άλλο) εντός του μέγιστου χρόνου μεταπαρακολούθησης των 71,8 μηνών μετά τη θεραπεία (δεδομένα που προέκυψαν από τη 2^η αξιολόγηση ανανέωσης).

Συνολικά, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η ενσωμάτωση φορέων συμμετέχει στην ανάπτυξη των δύο συμβάντων ΟΜΛ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη χρήση της βουσουλφάνης για τη μυελοαφαιρετική προετοιμασία, την υποκείμενη νόσο και την ανεπαρκή απόκριση στη θεραπεία ενδέχεται να έχουν συμβάλει στην ανάπτυξη ΟΜΛ σε δύο περιπτώσεις SCD. Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται άμεσα με το φάρμακο bb1111 (χαμηλή δόση HSPC, σχετικά χαμηλός VCN, έλλειψη κλινικής επίδρασης) θεωρούνται χαμηλοί για το Zynteglo και είναι απίθανο να συμβάλλουν σημαντικά στον αυξημένο κίνδυνο ΟΜΛ που αναφέρεται για τους/τις ασθενείς με β-θαλασσαιμία (TDT). Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ίδια τη διαδικασία μεταμόσχευσης είχαν ήδη ληφθεί υπόψη στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου κατά τη χρονική στιγμή της αρχικής θεώρησης υπό όρους.

Και οι δύο συμμετέχοντες/ούσες που εμφάνισαν ΟΜΛ μετά τη θεραπεία με bb1111 έλαβαν φάρμακο που παρασκευάζεται από τη συλλογή μυελού των οστών με χαμηλή δόση κυττάρων σε σύγκριση με τις τρέχουσες δόσεις που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές με Zynteglo, καθώς και σε περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά (προϊόν που παράγεται από περιφερικά κινητοποιημένα κύτταρα που λαμβάνονται με αιμαφαίρεση). Εάν μπορεί να θεωρηθεί ότι ο βαθμός της υπερπλαστικής πίεσης αυξάνεται με τη μείωση της δόσης των μεταμοσχευμένων κυττάρων, τότε λόγω της υψηλότερης δόσης των κυττάρων και του υψηλότερου ποσοστού των μακροχρόνιων κυττάρων εμφύτευσης (CD34hi/+) που λαμβάνουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Zynteglo, ο κίνδυνος πρόσθετης υπερπλαστικής πίεσης στον μυελό των οστών θεωρείται μικρότερος από ό,τι για τους/τις δύο ασθενείς με SCD που ανέπτυξαν ΟΜΛ.

Τέλος, για τους ασθενείς με TDT, η θεραπεία με Zynteglo προσφέρει στους/στις ασθενείς που θα ήταν καταρχήν επιλέξιμοι/ες για HSCT αλλά δεν έχουν συμβατό/ή (-σχετιζόμενο/η) δότη/τρια μια αιτιολογική επιλογή θεραπείας με αναμενόμενη επίδραση εφ' όρου ζωής. Δεδομένου ότι το Zynteglo βασίζεται σε μετασχηματισμένα αυτόλογα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, δεν είναι βέβαιη η ανάγκη κατασταλτικής θεραπείας εφ' όρου ζωής, κάτι που θεωρείται πρόσθετο πλεονέκτημα σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία αλλογενούς HSCT, ιδίως σε σχέση με έφηβους ασθενείς.

Δεδομένης της παρεμβατικής φύσης της μελέτης και λαμβανομένης υπόψη της μακρύτερης μεταπαρακολούθησης των ασθενών, στη μελέτη παρακολούθησης LTF-303 εφαρμόζεται ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης (ISA) με εξαμήνη συχνότητα για πιθανή κλωνική επικράτηση. Προτείνεται περαιτέρω η ενίσχυση των πληροφοριών σχετικά με την αιματολογική εξέταση στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, αναφέροντας ότι αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση ώστε να υπάρχει δυνατότητα συχνότερων προγραμμάτων μεταπαρακολούθησης.

Βάσει των πληροφοριών που παρασχέθηκαν μέσω της παρούσας παραπομπής, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι:

- Η θέση εισαγωγής φορέα VAMP4 δεν φαίνεται να σχετίζεται με ογκογένεση
- Οι μεταλλάξεις που ανιχνεύονται μετά τη θεραπεία και στους/στις δύο ασθενείς που ανέπτυξαν ΟΜΛ πιθανότερα σχετίζονται με τη μυελοαφαιρετική προετοιμασία και με έναν υποκείμενο κίνδυνο αιματολογικής κακοήθειας σε ασθενείς με SCD
- Ο πληθυσμός με SCD παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο βασικής γραμμής για αιματολογικές κακοήθειες
- Ο πληθυσμός με SCD διαφέρει σημαντικά από τον πληθυσμό με β-θαλασσαιμία (TDT) όσον αφορά τα χαρακτηριστικά και τα συμπτώματα της υποκείμενης νόσου, τις επιλογές συντηρητικής θεραπείας και τις μακροχρόνιες επιπλοκές
- Ο πληθυσμός με TDT και ο πληθυσμός με SCD διατρέχουν αμφότεροι τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη μυελοαφαιρετική θεραπεία λόγω των ίδιων απαιτήσεων προετοιμασίας για το Zynteglo με αυτές για το bb1111. Ο κίνδυνος αυτός είχε ήδη ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση της χορήγησης άδεας κυκλοφορίας υπό όρους (CMA) του Zynteglo και καλύπτεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
- Και οι δύο συμμετέχοντες/ουσες που εμφάνισαν ΟΜΛ μετά τη θεραπεία με bb1111 έλαβαν φάρμακο που παρασκευάζεται από τη συλλογή μυελού των οστών με χαμηλή δόση κυττάρων σε σύγκριση με τις τρέχουσες δόσεις που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές με Zynteglo, καθώς και σε περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά (προϊόν που παράγεται από περιφερικά κινητοποιημένα κύτταρα που λαμβάνονται με αιμαφαίρεση). Λόγω της υψηλότερης δόσης κυττάρων και του υψηλότερου ποσοστού μακροχρόνιων κυττάρων εμφύτευσης (CD34hi/+) που έλαβαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Zynteglo, ο κίνδυνος πρόσθετης υπερπλαστικής πίεσης στον μυελό των οστών θεωρείται μικρότερος από ό,τι για τους/τις δύο ασθενείς με SCD που εμφάνισαν ΟΜΛ.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που συζητήθηκαν ανωτέρω και το γεγονός ότι δεν υπήρξε κανένα περιστατικό αιματολογικής κακοήθειας στην κλινική δοκιμή του πληθυσμού με TDT με beti-cel κατά τη διάρκεια περιόδου μεταπαρακολούθησης 7 ετών, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), σε στενή συνεργασία με τους εμπειρογνώμονες της Επιτροπής Προηγμένων Θεραπειών (CAT), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Zynteglo παραμένει θετική, αλλά συνέστησε τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος και στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, ώστε

- να γίνει η προσθήκη ότι οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για μυελοδυσπλασία επιπροσθέτως της λευχαιμίας ή του λεμφώματος,
- να διευκρινιστεί ότι η παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον ετησίως για περίοδο 15 ετών,
- να γίνεται καλύτερη ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους της μυελοαφαιρετικής προετοιμασίας μέσω του εκπαιδευτικού υλικού,
- να αντικατοπτρίζεται επίσης ότι η παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση επίσης στη μελέτη μητρώου REG-501 και να επεκτείνεται η εξαμηνιαία παρακολούθηση στη μακροχρόνια μελέτη μεταπαρακολούθησης LTF-303 για περίοδο έως 5 ετών, (στη συνέχεια η παρακολούθηση θα πραγματοποιείται σε ετήσια βάση).

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Zynteglo.
- Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν κατά τη διαδικασία παραπομπής, σχετικά με την ανάπτυξη οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ), στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής σε δύο ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία που έλαβαν θεραπεία με το υπό έρευνα φάρμακο bb1111 μετασχηματισμένα με τον ίδιο φακοϊκό φορέα όπως το Zynteglo (betibeglogene autotemcel ή beti-cel), συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν εγγράφως από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη τις απόψεις που εξέφρασαν οι εμπειρογνώμονες της CAT.
- Η PRAC επισήμανε ότι, βάσει της εκτενούς εξέτασης των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τη θέση ενσωμάτωσης που εντοπίστηκε σε ένα από τα αναφερθέντα περιστατικά ΟΜΛ, το γονίδιο VAMP4 δεν είναι γνωστό ως σχετιζόμενο με ογκογένεση, συνεπώς η αιτιώδης συσχέτιση του ογκογόνου συμβάντος με την ενσωμάτωση του φακοϊκού φορέα στη θέση VAMP4 θεωρείται απίθανη.
- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι οι μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν μετά τη θεραπεία σε δεύτερο/η ασθενή ΟΜΛ, ο/η οποίος/α υποβλήθηκε σε θεραπεία με bb1111 και στον/στην οποίο/α τα λευχαιμικά κύτταρα δεν περιείχαν τον φακοϊκό φορέα, το πιθανότερο είναι να σχετίζονται με τη μυελοαφαιρετική προετοιμασία. Η PRAC έκρινε επίσης, βάσει της επιστημονικής γνώσης σχετικά με την υπερπλαστική πίεση και την επίδρασή της στους/στις ασθενείς, ότι η αυξημένη πίεση στον μυελό των οστών, λόγω του μικρού αριθμού κυττάρων που χορηγήθηκαν και της έλλειψης κλινικής απόκρισης, μπορεί να έχει συμβάλει στην ανάπτυξη ΟΜΛ στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν.
- Επίσης, τα διαθέσιμα μη κλινικά και ποιοτικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ογκογένεσης μέσω του μετασχηματισμού κυττάρων με τον φακοϊκό φορέα που χρησιμοποιείται στο Zynteglo και στο bb111.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, συνολικά, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν τη συμμετοχή της ενσωμάτωσης του φορέα στην ανάπτυξη των συμβάντων ΟΜΛ που αναφέρθηκαν με το bb1111 και, ως εκ τούτου, ο κίνδυνος ΟΜΛ που συσχετίζεται με το Zynteglo παραμένει αμετάβλητος. Όπως συμβαίνει και με άλλες γονιδιακές θεραπείες, η ογκογένεση μέσω ένθεσης παραμένει σημαντικός δυνητικός κίνδυνος για το Zynteglo, η δε PRAC συνέστησε την

παρακολούθηση των ασθενών τουλάχιστον σε ετήσια βάση, επίσης για μυελοδυσπλασία επιπλέον της λευχαιμίας ή του λεμφώματος (συμπεριλαμβανομένου του αιμοδιαγράμματος). Αντίστοιχα, συστάθηκαν τροποποιήσεις για την ενίσχυση των πληροφοριών του προϊόντος ως προς το θέμα αυτό.

- Η PRAC συμφώνησε επίσης επί αναθεωρημένων βασικών μηνυμάτων για το εκπαιδευτικό υλικό με σκοπό την ενίσχυση των πληροφοριών σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη μυελοαφαιρετική προετοιμασία και την περαιτέρω έμφαση στην περιοδική παρακολούθηση των ασθενών για κακοήθειες μετά τη θεραπεία με Zynteglo. Η PRAC συνέστησε επίσης τροποποιήσεις στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου ώστε να αντικατοπτρίζονται τα εν λόγω μέτρα και να διασαφηνίζονται οι συχνότητες για την ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης σε μακροχρόνιες μελέτες μεταπαρακολούθησης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zynteglo παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων στην άδεια κυκλοφορίας και των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και σε άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή συστήνει την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Zynteglo.

Σχέδιο γνωμοδότησης της Επιτροπής Προηγμένων Θεραπειών (CAT)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CAT συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC και το σχέδιο γνωμοδότησης της CHMP που εκπονήθηκε από την CAT, συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση σύστασης.