

**Приложение IV**  
**Научни заключения**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## Научни заключения

На 18 февруари 2021 г., в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и въз основа на данните за проследяване на лекарствената безопасност, Европейската комисия поиска становището на Агенцията дали разрешението за употреба на Zynteglo трябва да бъде запазено, изменено, спряно или отменено.

В клинично изпитване, при което лекарственият продукт bb1111 е прилаган на пациенти със сърповидно-клетъчна анемия (SCD), са съобщени четири събития, свързани с 2 случая на миелодиспластичен синдром (MDS) и 2 случая на остра миелоидна левкемия (AML). От двата случая с MDS един не е потвърден, при един пациент MDS прогресира в AML, а 3 събития при 2 пациенти са оценени допълнително.

Тъй като bb1111 съдържа същия лентивирусен вектор като Zynteglo (бетибеглоген автотемцел/beti-cel), всички заключения относно връзката между лечението с bb1111 и развитието на AML е възможно да са повлияли върху съотношението полза/риск за Zynteglo. Zynteglo е одобрен за лечение на зависима от трансфузия таласемия при пациенти > 12 години, които нямат генотип  $\beta 0/\beta 0$ , и за които няма съответстващ донор на HSC, докато bb1111 за SCD понастоящем не е разрешен за употреба в нито една държава.

PRAC, в тясно сътрудничество с експертите от Комитета за модерни терапии (CAT), преразглежда всички налични данни относно развитието на остра миелоидна левкемия (AML) при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, които са възникнали при лекарствения продукт bb1111, съдържащ същия лентивирусен вектор, включен в Zynteglo (бетибеглоген автотемцел/beti-cel), качеството на продукта bb1111, приложен при случаите на AML/MDS, а също качеството, неклиничните и клиничните данни/данните след разрешаването за Zynteglo.

### Цялостно резюме на научната оценка на PRAC

Популацията със сърповидно-клетъчна анемия се различава значително от популацията с  $\beta$ -таласемия по отношение на характеристиките и симптомите на заболяването, видовете консервативно лечение и усложненията в дългосрочен план.

Въз основа на данните и проучванията, предоставени в хода на това сезиране, се счита, че е малко вероятно да има причинно-следствена връзка между онкогенното събитие с интегриране на мястото на интегриране VAMP4 на лентивирусния вектор (LVV) и пряката роля на VAMP4 в развитието на AML в един от случаите на SCD. Цялостно проучване на възможните алтернативни пътища за ангажиране на мястото на интегриране в развитието на AML се изключва, доколкото е възможно, въз основа на съвременните научни познания и методи.

От друга страна, няколко рискови фактора, свързани с процедурата на лечение (миелоаблативно кондициониране, трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT)) и лекарственият продукт (ниска доза хемопоетични стволови и прогениторни клетки (HSPC), относително нисък брой векторни копия (VCN)), които потенциално водят до липсата на наблюдаван клиничен ефект, може съвкупно да са допринесли за пролиферативния стрес върху HSPC, което от своя страна може да е допринесло за развитието на AML в два съобщени случая при пациенти със SCD.

По отношение на качеството на продукта bb1111, приет от пациентите с AML, са спазени всички спецификации за пускането на продукта.

Направена е оценка на данните, получени от 63 участници в 4 проучвания за клинична разработка за Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 и 212). Данните показват добра поносимост към лечението с предимно несериозни нежелани реакции. Петдесет сериозни нежелани реакции са съобщени при

29 участници, като при 13 от тях те са възникнали преди инфузията на лекарствения продукт и са отдадени на процедурите по проучване, мобилизация и афереза. Останалите 37 сериозни нежелани реакции са възникнали в резултат на лечението и се наблюдават при 22 пациенти. Не са налице събития на руптура на далака при пациенти, лекувани с бетибеглоген автотемцел (потенциален риск). Настъпила е една сериозна нежелана реакция — тромбоцитопения степен 3, а 16 случая на тромбоцитопения не са сериозни и се оценяват като вероятно свързани или свързани. Повечето от останалите събития, приписвани като свързани или вероятно свързани с лекарствения продукт, съответстват на нежеланите реакции при криоконсервант DMSO, използван при бетибеглоген автотемцел. Забавеното присаждане на тромбоцити е включено в опасенията относно безопасността като идентифициран риск за Zynteglo и се проследява внимателно след лечението. Освен едно събитие на епистаксис досега не са възниквали други сериозни събития на кървене в контекста на тромбоцитопенията при пациенти, лекувани с бетибеглоген автотемцел.

Единственият пациент, лекуван със Zynteglo в периода след разрешаването, е преминал благоприятен курс по присаждане на неутрофили в ден 27. Понастоящем пациентът не се нуждае от кръвопреливане. Кръвната картина показва Hb от 11,2g/dl, а тромбоцитите са стабилни — 29,000/ $\mu$ l в ден 61 (12 април 2021 г.: липсва присаждане на тромбоцити, което се определя като устойчиво ниво > 20,000 pts/ $\mu$ l).

Анализите на мястото на интегриране (ISA), извършени при всички участници с  $\beta$ -таласемия, продължават да са незначителни за клонално доминиране и не са настъпили злокачествени заболявания (левкемия/MDS/лимфом или други) в рамките на максималния период на проследяване от 71,8 месеца след лечението (данни, получени от 2<sup>ра</sup> оценка във връзка с подновяването).

Като цяло няма доказателства, че интегрирането на векторите участва в развитието на двете събития на AML. Други рискови фактори, свързани с употребата на бусулфан за миелоаблативно кондициониране, основно заболяване, както и слабият терапевтичен отговор, може да са допринесли за развитието на AML при два случая на SCD. Рисковите фактори, които са пряко свързани с лекарствения продукт bb1111 (ниска доза HSPC, относително ниска VCN, липса на клиничен ефект), се считат за ниски за Zynteglo и е малко вероятно да допринесат съществено за повишен риск от AML, съобщен за пациенти с TDT. Рисковите фактори, свързани със самата процедура по трансплантация, вече са взети предвид при оценката на съотношението полза/риск към момента на първоначалното условно одобрение.

И двамата участници, които са развили AML след лечение с bb1111, са получили лекарствен продукт, получен от костен мозък с ниска клетъчна доза в сравнение с дозите, понастоящем използвани в изпитванията със Zynteglo, както и в периода след разрешаването (продукт, произведен от мобилизирани периферни клетки, получени чрез афереза). Ако може да се допусне, че степента на пролиферативен стрес се увеличава с намаляване на трансплантираната клетъчна доза, тогава поради по-високата клетъчна доза и по-високия процент на клетките за дългосрочно присаждане (CD34hi/+), получени от пациенти, лекувани със Zynteglo, рискът от допълнителен пролиферативен стрес върху костния мозък се счита за по-нисък, отколкото при двамата пациенти със SCD, които са развили AML.

На последно място, лечението със Zynteglo предлага на пациентите с TDT, които принципно са подходящи за HSCT, но нямат съвместим („свързан“) донор, възможност за лечение, водеща до очаквания пожизнен ефект. Тъй като Zynteglo се основава на трансдуцирани автоложни хемопоетични стволови клетки, не се гарантира доживотна имunosупресивна терапия, което се счита за допълнително предимство пред конвенционалното лечение с алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ало-HSCT), по-специално по отношение на пациенти в юношеска възраст.

С оглед на проследяването на пациентите, поддържането за по-дълъг период от време на 6-месечната честота на ISA за възможно клонално доминиране се прилага в проучването за проследяване LTF-303, предвид интервенционалния характер на проучването. В допълнение се предлага информацията за хематологичните изследвания в КХП да се затвърди, като се посочи, че това трябва да става най-малко веднъж годишно, за да се даде възможност да бъдат планирани по-чести графици за проследяване.

Въз основа на информацията, предоставена в хода на това сезиране, може да се заключи, че:

- Мястото на инсерция на вектор VAMP4 изглежда не е свързано с онкогенност
- Мутациите след лечението, открити при двамата пациенти, които са развили AML, по всяка вероятност са свързани с миелоаблативното кондициониране и с основния риск от хематологично злокачествено заболяване при пациентите със SCD
- Популацията със SCD е с повишен основен риск от хематологични злокачествени заболявания
- Популацията със SCD се различава значително от популацията с  $\beta$ -таласемия (TDT) по отношение на характеристиките и симптомите на основното заболяване, видовете консервативно лечение и усложненията в дългосрочен план
- В популацията с TDT и популацията със SCD се наблюдава сходен риск, свързан с миелоаблативното лечение, поради същите изисквания за предварително кондициониране за Zynteglo, както за bb1111. Този риск вече е разглеждан при оценката за разрешаването за употреба под условие (CMA) на Zynteglo и е включен в КХП.
- И двамата участници, които са развили AML след лечение с bb1111, са приели лекарствен продукт, получен от костен мозък с ниска клетъчна доза в сравнение с дозите, понастоящем използвани в изпитванията със Zynteglo, както и в периода след разрешаването (продукт, произведен от мобилизирани периферни клетки, получени чрез афереза). Поради по-високата клетъчна доза и по-високия процент на клетки за дългосрочно присаждане (CD34<sup>hi</sup>/+), получени от пациенти, лекувани със Zynteglo, рискът от допълнителен пролиферативен стрес върху костния мозък се счита за по-нисък, отколкото при двамата пациенти със SCD, които са развили AML.

Като се вземат предвид всички обсъдени по-горе данни, както и че в клиничното изпитване не е настъпил случай на хематологично злокачествено заболяване с бетибеглоген автотемцел за период на проследяване от 7 години, PRAC, в тясно сътрудничество с експертите от CAT, заключава, че съотношението полза/риск за Zynteglo остава положително, но препоръчва изменения в продуктовата информация и плана за управление на риска с оглед:

- да се добави, че пациентите трябва да бъдат наблюдавани и за миелодисплазия освен за левкемия или лимфом;
- да се поясни, че наблюдението на пациентите трябва да се извършва най-малко веднъж годишно в продължение на 15 години;
- да се гарантира по-добра информираност на пациентите относно рисковете от миелоаблативното кондициониране чрез обучителния материал;
- да се отрази също, че наблюдението на пациентите трябва да се извършва най-малко веднъж годишно и в регистровото проучване REG-501, и да се удължи 6-месечното наблюдение в дългосрочното проучване за проследяване LTF-303 до 5 години (след това наблюдението ще се извършва ежегодно).

## Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, която е в резултат от получените данни за проследяване на лекарствената безопасност на Zynteglo;
- PRAC взе предвид всички данни, представени по време на сезирането относно развитието на остра миелоидна левкемия (AML) в клинично изпитване при двама пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, лекувани с изпитвания лекарствен продукт bb1111, трансдуцирани със същия лентивирусен вектор като Zynteglo (бетибеглоген автотемцел/beti-cel), включително отговорите, представени писмено от притежателя на разрешението за употреба; PRAC също така взе предвид становищата, изразени от експерти на CAT;
- PRAC отбеляза, че въз основа на подробния анализ на наличната информация за мястото на интегриране, установено в един от съобщените случаи на AML, не е известно генът VAMP4 да е свързан с онкогенност, поради което се счита за малко вероятно да е налице причинно-следствена връзка между онкогенния случай и интегрирането на лентивирусния вектор на мястото на VAMP4;
- PRAC заключи също, че мутациите след лечението, открити при втория пациент с AML, лекуван с bb1111, при който левкемичните клетки не съдържат лентивирусен вектор, най-вероятно са свързани с миелоаблативното кондициониране; PRAC счита, на базата на научните познания за пролиферативния стрес и въздействието му върху пациенти, че за развитието на AML в съобщените случаи може да е допринесъл увеличеното натоварване върху костния мозък поради приложения нисък брой клетки и липсата на клиничен отговор;
- Наличните неклинични данни и данни за качеството също не сочат повишен туморогенен риск чрез трансдукция на клетките с лентивирусен вектор, използван в Zynteglo и bb111.
- PRAC заключава, че като цяло няма доказателства, че интегрирането на векторите е свързано с развитието на случаите на AML, съобщени при bb1111, поради което рискът от AML, свързан със Zynteglo, остава непроменен. Що се отнася до други генни терапии, инсерционната онкогенеза остава важен потенциален риск също за Zynteglo, и PRAC препоръчва пациентите да бъдат проследявани най-малко веднъж годишно и за миелодисплазия в допълнение към левкемия или лимфом (вкл. пълна кръвна картина). Съответно бяха препоръчани изменения за затвърждаване на продуктовата информация в това отношение.
- PRAC се съгласява и с преразгледаните основни съобщения за учебните материали, целящи да се затвърди информацията относно рисковете, свързани с миелоаблативното кондициониране, и допълнително подчертава необходимостта пациентите да бъдат периодично наблюдавани за злокачествени заболявания след лечение със Zynteglo. PRAC препоръчва също изменения на плана за управление на риска, за да се отразят тези мерки и да се изяснят честотите за анализ на мястото на интегриране в дългосрочните проучвания за проследяване.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Zynteglo остава благоприятно при спазване на одобрените условия за издаване на разрешение за употреба и одобрените изменения на продуктовата информация и други мерки за свеждане на риска до минимум.

Поради това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Zynteglo.

#### **Проектостановище на САТ**

След като преразгледа препоръката на PRAC, САТ се съгласи с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

#### **Становище на CHMP**

След като разгледа препоръката на PRAC и проекта на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, изготвен от САТ, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба се съгласи с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба