

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

U skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju farmakovigilancijskih podataka Europska komisija zatražila je 18. veljače 2021. mišljenje Agencije o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet lijeka Zynteglo zadržati, izmijeniti, obustaviti ili povući.

U kliničkom ispitivanju u kojem je lijek bb1111 primijenjen u bolesnika s bolešću srpastih stanica (engl. sickle cell disease, SCD) zabilježena su četiri događaja koja se odnose na dva slučaja mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i dva slučaja akutne mijeloične leukemije (AML). Od dva slučaja MDS-a jedan nije potvrđen, a jedan je bolesnik kasnije razvio AML te su dodatno procijenjena tri događaja u dva bolesnika.

Budući da bb1111 sadržava isti lentivirusni vektor kao i Zynteglo (betibeglogen autotemcel ili beti-cel), svi zaključci o povezanosti liječenja lijekom bb1111 i razvoja AML-a mogli su utjecati na omjer koristi i rizika od lijeka Zynteglo. Lijek Zynteglo odobren je za liječenje talasemije ovisne o transfuziji u bolesnika starijih od 12 godina koji nemaju $\beta 0/\beta 0$ genotip i kad nije dostupan odgovarajući davatelj hematopoetskih matičnih stanica (engl. haematopoietic stem cell, HSC), dok lijek bb1111 za liječenje SCD-a trenutačno nije odobren ni u jednoj zemlji.

PRAC je u bliskoj suradnji sa stručnjacima Odbora za naprednu terapiju (CAT) pregledao sve dostupne podatke o razvoju akutne mijeloične leukemije (AML) u bolesnika s bolešću srpastih stanica do koje je došlo primjenom lijeka bb1111 koji sadržava isti lentivirusni vektor kao i lijek Zynteglo (betibeglogen autotemcel ili beti-cel), o kvaliteti lijeka bb1111 primijenjenog u slučajevima AML-a/MDS-a, kao i podatke o kvaliteti i nekliničke i kliničke podatke / podatke nakon stavljanja lijeka u promet za lijek Zynteglo.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Populacija s bolešću srpastih stanica znatno se razlikuje od populacije s β -talasemijom u pogledu značajki bolesti i simptoma, mogućnosti konzervativnog liječenja i dugoročnih komplikacija.

Na temelju podataka i istraživanja dobivenih u ovom postupku upućivanja, uzročna povezanost onkogenog događaja s integracijom na mjestu integracije VAMP4 lentivirusnog vektora (LVV) i izravna uloga mjesta integracije VAMP4 u razvoju AML-a u jednom od slučajeva SCD-a smatra se malo vjerojatnom. Temeljito istraživanje mogućih alternativnih pravaca uključivanja mjesta integracije u razvoju AML-a isključeno je u mjeri u kojoj je to moguće na temelju postojećih znanstvenih saznanja i metoda.

S druge strane, moguće je da je nekoliko čimbenika rizika povezanih s postupkom liječenja (mijeloablativno kondicioniranje, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (engl. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)) i lijekom (niska doza hematopoetskih matičnih i progenitornih stanica, relativno nizak broj vektorskih kopija) koji mogu potencijalno uzrokovati nedostatak kliničkog učinka pridonijelo proliferirajućem stresu na hematopoetske matične i progenitorne stanice, što je možda pridonijelo razvoju AML-a u dva prijavljena slučaja u bolesnika sa SCD-om.

U pogledu kvalitete lijeka bb1111 koji su primili bolesnici koji boluju od AML-a, ispunjene su sve specifikacije za izdavanje.

Procijenjeni su podatci za 63 ispitanika u četirima kliničkim ispitivanjima za lijek Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 i 212). Podatci pokazuju da se liječenje dobro podnosi i da nuspojeve uglavnom nisu ozbiljne. Prijavljeno je 50 ozbiljnih štetnih događaja od 29 ispitanika, od kojih se 13 dogodilo prije davanja infuzije lijeka, a pripisuju se postupcima u okviru ispitivanja, mobilizaciji i aferezi. Preostalih 37 ozbiljnih štetnih događaja bilo je povezano s liječenjem i zabilježeni su u 22 ispitanika. Nisu

zabilježeni slučajevi rupture slezene u ispitanika liječenih beti-celom (mogući rizik). Zabilježen je jedan ozbiljan štetan događaj trombocitopenije 3. stupnja, a 16 slučajeva trombocitopenije nije bilo ozbiljno i ocijenjeni su kao moguće povezani ili povezani. Većina drugih događaja koji su ocijenjeni kao povezani ili moguće povezani s lijekom bili su u skladu s nuspojavama medija za krioprezervaciju dimetil-sulfoksida koji se upotrebljava u beti-celu. Odgođeni oporavak stvaranja trombocita obuhvaćen je sigurnosnim pitanjima kao utvrđeni rizik za lijek Zynteglo i pomno se prati nakon liječenja. Osim jednog slučaja epistakse, dosad nije zabilježeno nijedno ozbiljno krvarenje u kontekstu trombocitopenije u bolesnika liječenih beti-celom.

U jedinog bolesnika koji je liječen lijekom Zynteglo nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je povoljan tijek oporavka stvaranja neutrofila 27. dan. Bolesnik trenutačno nema potrebe za transfuzijom. Krvna slika pokazala je da koncentracija hemoglobina (Hb) iznosi 11,2 g/dl te da su trombociti stabilni na razini od 29.000/ μ l 61. dan (12. travnja 2021. bez oporavka stvaranja trombocita, čija se vrijednost definira kao ustaljena pri $> 20.000/\mu$ l).

Analize mjesta integracije provedene u svih ispitanika s β -talasemijom i dalje nisu davale jasne rezultate za klonalnu dominaciju i nije se pojavila malignost (leukemija/MDS/limfom ili drugo) unutar maksimalnog razdoblja praćenja od 71,8 mjeseci nakon liječenja (podatci dobiveni iz druge ocjene obnavljanja odobrenja).

Općenito, nema dokaza da je integracija vektora uključena u razvoj dvaju događaja AML-a. Drugi čimbenici rizika povezani s primjenom lijeka Busulfan za mijeloablativno kondicioniranje, osnovna bolest i slab odgovor na liječenje mogli su pridonijeti razvoju AML-a u dva slučaja SCD-a. Smatra se da su čimbenici rizika koji su izravno povezani s lijekom bb1111 (niska doza hematopoetskih matičnih i progenitornih stanica, relativno nizak broj vektorskih kopija, nedostatak kliničkog učinka) niski za lijek Zynteglo i da nije vjerojatno da će znatno pridonijeti povećanju rizika od AML-a koji je prijavljen za bolesnike koji boluju od talasemije ovisne o transfuziji. Čimbenici rizika povezani sa samim postupkom transplantacije već su razmatrani u procjeni omjera koristi i rizika u vrijeme početnog uvjetnog odobrenja.

Oba ispitanika koja su razvila AML nakon liječenja lijekom bb1111 primila su lijek dobiven sakupljanjem koštane srži s niskom dozom stanica u usporedbi s trenutačnim dozama korištenim u ispitivanjima lijeka Zynteglo, kao i nakon stavljanja lijeka u promet (lijek proizveden od perifernih mobiliziranih stanica dobivenih aferezom). Ako se može pretpostaviti da se stupanj proliferirajućeg stresa povećava smanjenjem doze transplantiranih stanica, onda se zbog veće doze stanica i većeg postotka dugoročno oporavljenih stanica (CD34hi/+) koje su primili bolesnici liječeni lijekom Zynteglo smatra da je rizik od dodatnog proliferirajućeg stresa na koštanu srž manji nego kod dva bolesnika sa SCD-om koji su razvili AML.

Naposljetku, za bolesnike s talasemijom ovisnom o transfuziji, liječenje lijekom Zynteglo nudi onim bolesnicima koji bi načelno ispunjavali uvjete za HSCT, ali nemaju podudarnog (srodnog) davatelja, opciju liječenja koje djeluje na uzrok s očekivanim cjeloživotnim učinkom. Budući da se lijek Zynteglo temelji na transduciranim autolognim hematopoetskim matičnim stanicama, nije opravdana doživotna imunosupresivna terapija, što se smatra dodatnom prednošću u odnosu na konvencionalno liječenjem alogenim HSCT-om, posebno kad je riječ o adolescentima.

Kad je riječ o praćenju bolesnika, u naknadnom ispitivanju LTF-303 zadržava se na dulje razdoblje provedba analize mjesta integracije za moguću klonalnu dominaciju svakih šest mjeseci s obzirom na intervencijsku prirodu ispitivanja. Nadalje, predlaže se poboljšanja informacija o hematološkoj obradi u sažetku opisa svojstava lijeka na način da se navede da se ona treba provesti najmanje jednom godišnje kako bi se omogućila veća učestalost praćenja.

Na temelju informacija dobivenih u ovom postupku upućivanja može se zaključiti sljedeće:

- Čini se da mjesto umetanja vektora VAMP4 nije povezano s onkogenošću.
- Mutacije nakon liječenja otkrivene u oba bolesnika kod kojih se razvio AML najvjerojatnije su povezane s mijeloablativnim kondicioniranjem i s osnovnim rizikom za hematološke maligne bolesti u bolesnika sa SCD-om.
- Populacija sa SCD-om ima povećan osnovni rizik za hematološke maligne bolesti.
- Populacija sa SCD-om znatno se razlikuje od populacije s β -talasemijom (TDT) u pogledu značajki i simptoma osnovne bolesti, mogućnosti konzervativnog liječenja i dugoročnih komplikacija.
- Populacija s TDT-om i populacija sa SCD-om dijele rizik povezan s mijeloablativnim liječenjem zbog istih zahtjeva prije kondicioniranja za lijek Zynteglo kao i za lijek bb1111. Taj je rizik već razmatran tijekom ocjene uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka Zynteglo u promet i obuhvaćen je sažetkom opisa svojstava lijeka.
- Oba ispitanika koja su razvila AML nakon liječenja lijekom bb1111 primila su lijek dobiven sakupljanjem koštane srži s niskom dozom stanica u usporedbi s trenutnim dozama korištenim u ispitivanjima lijeka Zynteglo, kao i nakon stavljanja lijeka u promet (lijek proizveden od perifernih mobiliziranih stanica dobivenih aferezom). Zbog veće doze stanica i većeg postotka dugoročno oporavljenih stanica (CD34hi/+) koje su primili bolesnici liječeni lijekom Zynteglo smatra se da je rizik od dodatnog proliferirajućeg stresa na koštanu srž manji nego kod dva bolesnika sa SCD-om koji su razvili AML.

Uzimajući u obzir sve prethodno navedene podatke i činjenicu da u kliničkom ispitivanju nije zabilježen nijedan slučaj hematoloških malignih oboljenja u populaciji s TDT-om s beti-celom u razdoblju praćenja od sedam godina, PRAC je u bliskoj suradnji sa stručnjacima iz CAT-a zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Zynteglo ostaje pozitivan, ali je preporučio izmjene informacija o lijeku i plana upravljanja rizikom kako bi se:

- dodalo da je bolesnike potrebno pratiti, osim zbog leukemije i limfoma, i zbog mijelodisplazije
- pojasnilo da bi se praćenje bolesnika trebalo provoditi najmanje jednom godišnje u razdoblju od 15 godina
- bolje informiralo bolesnike o rizicima od mijeloablativnog kondicioniranja s pomoću edukacijskih materijala
- navelo i to da bi se praćenje bolesnika trebalo provoditi barem jednom godišnje i u ispitivanju koje se temelji na podacima iz registra REG-501 te da se produljuje praćenje svakih šest mjeseci u dugoročnom naknadnom ispitivanju LTF-303 do pet godina (nakon toga praćenje će se provoditi jednom godišnje).

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju farmakovigilancijskih podataka za lijek Zynteglo.
- PRAC je razmotrio sve podatke dostavljene tijekom postupka upućivanja u pogledu razvoja akutne mijeloidne leukemije (AML) u kliničkom ispitivanju u dvaju bolesnika s bolešću srpastih stanica liječenih ispitivanim lijekom bb1111 transduciranim istim lentivirusnim vektorom kao i lijek Zynteglo (betibeglogen autotemcel ili beti-cel), uključujući odgovore koje je nositelj

odobrenja za stavljanje u promet dostavio u pisanom obliku. PRAC je također razmotrio stajališta stručnjaka Odbora za naprednu terapiju.

- PRAC je primijetio da na temelju opsežnog pregleda dostupnih informacija o mjestu integracije pronađenom u jednom od prijavljenih slučajeva AML-a nije poznato da je gen VAMP4 povezan s onkogenošću te se stoga uzročna povezanost onkogenog događaja s integracijom lentivirusnog vektora na mjestu VAMP4 ne smatra vjerojatnom.
- PRAC je zaključio i da su mutacije nakon liječenja otkrivene kod drugog bolesnika s AML-om liječenog lijekom bb1111 u kojeg leukemijske stanice nisu sadržavale lentivirusni vektor najvjerojatnije povezane s mijeloablativnim kondicioniranjem. PRAC je smatrao i da je, na temelju znanstvenih spoznaja o proliferirajućem stresu i njegovu učinku na bolesnike, povećani stres koštane srži zbog primijenjenog niskog broja stanica i nedostatka kliničkog odgovora možda pridonio razvoju AML-a u prijavljenim slučajevima.
- Dostupni neklinički podatci i podatci o kvaliteti također nisu upućivali na povećani rizik za razvoj tumora transdukcijom stanica lentivirusnim vektorom primijenjenim u lijekovima Zynteglo i bb111.
- PRAC je općenito zaključio da nema dokaza da je vektorska integracija uključena u razvoj događaja AML-a prijavljenih pri primjeni lijeka bb1111 te da rizik od AML-a povezanog s lijekom Zynteglo kao takav ostaje nepromijenjen. Kao i u slučaju drugih genskih terapija, insercijska onkogeneza ostaje važan potencijalni rizik i za lijek Zynteglo, a PRAC je preporučio da se bolesnike prati, osim za leukemiju ili limfom, i za mijelodisplaziju najmanje jednom godišnje (što uključuje i kompletnu krvnu sliku). U skladu s time preporučene su izmjene kojima bi se u tom pogledu poboljšale informacije o lijeku.
- Osim toga, PRAC je postigao dogovor o revidiranim ključnim porukama za edukacijske materijale kako bi se poboljšale informacije o rizicima povezanim s mijeloablativnim kondicioniranjem i dodatno naglasilo periodično praćenje bolesnika za maligne bolesti nakon liječenja lijekom Zynteglo. PRAC je preporučio i izmjene plana upravljanja rizikom kako bi se uzele u obzir te mjere i pojasnila učestalost analize mjesta integracije u dugoročnim naknadnim ispitivanjima.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Zynteglo ostaje povoljan pod dogovorenim uvjetima za odobrenje za stavljanje u promet i uz dogovorene izmjene informacija o lijeku i drugih mjera minimizacije rizika.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Zynteglo.

Nacrt mišljenja CAT-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CAT je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a i nacrt mišljenja CHMP-a koji je pripremio CAT, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.