

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Vedecké závery

Dňa 18. februára 2021 Európska komisia v súlade s článkom 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 požiadala na základe farmakovigilančných údajov agentúru o stanovisko, či sa povolenie na uvedenie lieku Zynteglo na trh má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

V klinickom skúšaní, v ktorom bol liek bb1111 podávaný pacientom s kosáčikovitou anémiou (SCD), boli hlásené štyri udalosti týkajúce sa dvoch prípadov myelodysplastického syndrómu (MDS) a dvoch prípadov akútnej myeloidnej leukémie (AML). Z dvoch prípadov MDS sa jeden nepotvrdil a u jedného pacienta sa neskôr rozvinula AML ako taká, pričom ďalej sa hodnotili 3 udalosti u 2 pacientov.

Keďže liek bb1111 obsahuje rovnaký lentivírusový vektor ako liek Zynteglo (betiblogén autotemcel alebo beti-cel), akékoľvek závery o súvislosti medzi liečbou liekom bb1111 a rozvojom AML mohli mať vplyv na pomer prínosu a rizík lieku Zynteglo. Liek Zynteglo je povolený na liečbu talasémie závislej od transfúzie u pacientov starších ako 12 rokov s nie  $\beta_0/\beta_0$ -genotypom, pre ktorých nie je k dispozícii zodpovedajúci darca HSC, zatiaľ čo bb1111 na liečbu SCD nie je v súčasnosti povolený v žiadnej krajine.

Výbor PRAC v úzkej spolupráci s odborníkmi z Výboru pre inovatívnu liečbu preskúmal všetky dostupné údaje týkajúce sa rozvoja akútnej myeloidnej leukémie (AML) u pacientov s kosáčikovitou anémiou, ktorá sa vyskytla v prípade lieku bb1111 obsahujúcom rovnaký lentivírusový vektor, aký obsahuje aj liek Zynteglo (betiblogén autotemcel alebo beti-cel), údaje týkajúce sa kvality lieku bb1111 podávaného v prípadoch AML/MDS, ako aj kvality lieku Zynteglo a jeho neklinických a klinických údajov/údajov po uvedení na trh.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Populácia s kosáčikovitou anémiou sa podstatne líši od populácie s  $\beta$ -talasémiou, pokiaľ ide o charakteristiky a príznaky ochorenia, konzervatívne možnosti liečby a dlhodobé komplikácie.

Na základe údajov a preskúmaní predložených v rámci tohto postúpenia veci sa príčinná súvislosť onkogénnej udalosti s integráciou na mieste integrácie VAP4 lentivírusového vektora (LVV) a priamej úlohy VAP4 v rozvoji AML v jednom z prípadov SCD považuje za nepravdepodobnú. Na základe súčasných vedeckých poznatkov a metód bola pomocou dôkladného preskúmania možných alternatívnych ciest vylúčená úloha integračného miesta v rozvoji AML.

Na druhej strane, mohlo niekoľko rizikových faktorov súvisiacich s liečebným postupom (myeloablatívna kondicionácia, HSCT) a liek [nízka dávka hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek (HSPC), relatívne nízky počet vektorových kópií (VCN)], ktoré sa potenciálne prejavujú v nedostatočnom klinickom účinku, prispieť k proliferatívnemu tlaku na HSPC, čo mohlo v dvoch hlásených prípadoch u pacientov s SCD prispieť k vzniku AML.

Pokiaľ ide o kvalitu lieku bb1111, ktorý sa podával pacientom s AML, všetky špecifikácie na uvoľnenie lieku boli splnené.

Posúdili sa údaje od 63 osôb v 4 klinických vývojových štúdiách lieku Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 a 212). Údaje odrážajú dobre tolerovanú liečbu s väčšinou nezávažnými nežiaducimi účinkami. 29 subjektov nahlásilo päťdesiat závažných nežiaducich udalostí, z toho 13 sa vyskytlo pred infúznym podaním lieku a pripísalo sa postupom v rámci štúdie, mobilizácii a aferéze. Zvyšných 37 závažných nežiaducich udalostí sa vyskytlo u 22 osôb. U osôb liečených beti-celom nedošlo k udalostiam ruptúry sleziny (potenciálne riziko). Vyskytla sa jedna závažná nežiaduca udalosť trombocytopenie 3. stupňa, 16 udalostí trombocytopenie nebolo závažných a vyhodnotili sa ako možno súvisiace alebo súvisiace. Väčšina ďalších udalostí, ktoré sa vyhodnotili ako súvisiace alebo možno súvisiace s liekom, zodpovedala vedľajším účinkom kryokonzervačnej látky DMSO použitej v beti-cele.

V obavách o bezpečnosť sa ako identifikované riziko pre liek Zynteglo uvádza oneskorené uchytenie trombocytov a po liečbe sa prísne monitoruje. Okrem jednej udalosti epistaxy sa u pacientov liečených beti-celom dosiaľ nevyskytli iné závažné udalosti krvácania súvisiace s trombocytopéniou.

U jediného pacienta liečeného Zynteglom po uvedení lieku na trh sa 27. deň objavil priaznivý priebeh uchytenia neutrofilov. Pacient v súčasnosti nepotrebuje transfúziu. Vyšetrenie krvného obrazu sa zistila hladina Hb 11,2 g/dl a počet trombocytov bol na 61. deň (12. apríla 2021 – žiadne uchytenie trombocytov, čo sa definuje ako zachovaná hladina > 20 000 pacientov/ $\mu$ l) stabilný na úrovni 29 000/ $\mu$ l.

Analýzy miesta integrácie (ISA) vykonané u všetkých osôb s  $\beta$ -talasémiou boli naďalej nevýrazné z hľadiska klonovej prevahy a v priebehu maximálneho času sledovania 71,8 mesiaca po liečbe sa nevyskytla žiadna malignita (leukémia/MDS/lymfóm ani iné) (údaje z 2. hodnotenia predĺženia).

Celkovo nie sú k dispozícii žiadne dôkazy o tom, že by sa integrácia vektorov podieľala na rozvoji dvoch udalostí AML. K vzniku AML v dvoch prípadoch SCD mohli prispieť ďalšie rizikové faktory súvisiace s používaním busulfánu na myeloablatívnu kondicionáciu, základné ochorenie, ako aj slabá reakcia na liečbu. Rizikové faktory, ktoré priamo súvisia s liekom bb1111 (nízka dávka HSCT, relatívne nízka VCN, nedostatočný klinický účinok), sa v prípade lieku Zyntegla považujú za nízke a pravdepodobne významne neprispievajú k zvýšenému riziku AML hlásenému u pacientov s TDT. Rizikové faktory súvisiace so samotným transplantáčnym postupom sa už zohľadnili pri posudzovaní prínosu a rizika v čase úvodného podmieneného schválenia.

Oba subjekty, u ktorých sa po liečbe bb1111 rozvinula AML, dostali liek vyrobený z kostnej drene s nízkou bunkovou dávkou v porovnaní so súčasnými dávkami použitými v skúšaníach s liekom Zynteglo ako aj v podmienkach po uvedení na trh (liek z periférnych mobilizovaných buniek získaných aferézou). Ak možno predpokladať, že stupeň proliferatívneho tlaku sa so znižujúcou sa dávkou transplantovaných buniek zvyšuje, potom v dôsledku vyššej dávky buniek a vyššieho percenta dlhodobých uchytených buniek (CD34hi/+) u pacientov liečených liekom Zynteglo sa riziko ďalšieho proliferatívneho tlaku na kostnú dreň považuje za nižšie ako u dvoch pacientov s SCD, u ktorých sa rozvinula AML.

Pokiaľ ide o pacientov s TDT, liečba liekom Zynteglo ponúka pacientom, ktorí by boli spôsobilí na HSCT, ale nemajú zodpovedajúceho (príbuzného) darcu, možnosť kauzálnej liečby, ktorá vyvoláva očakávaný celoživotný účinok. Keďže liek Zynteglo je založený na transdukovaných autológnych hematopoetických kmeňových bunkách, celoživotná imunosupresívna liečba, ktorá sa považuje za ďalšiu výhodu v porovnaní s konvenčnou liečbou allo-HSCT, najmä pokiaľ ide o dospelých pacientov, nie je opodstatnená.

Pokiaľ ide o sledovanie pacientov, v nadväzujúcej štúdii LTF-303 sa vzhľadom na intervenčnú povahu štúdie zavádza zachovanie frekvencie ISA po dobu dlhšie ako 6 mesiacov na možnú klonovú prevahu. Ďalej sa v súhrne charakteristických vlastností lieku navrhuje rozšíriť informácie o hematologickom vyšetrení s uvedením, že by sa to malo uskutočniť aspoň raz ročne, aby sa umožnil častejší harmonogram sledovania.

Na základe informácií poskytnutých prostredníctvom tohto postúpenia veci možno dospieť k záveru, že:

- sa zdá, že miesto integrácie vektora VAP4 nesúvisí s onkogenicitou;
- mutácie po liečbe zistené u oboch pacientov, u ktorých sa rozvinula AML, najpravdepodobnejšie súvisia s myeloablatívnou kondicionáciou a s už existujúcim rizikom hematologickej malignity u pacientov s SCD;
- populácia s SCD má zvýšené východiskové riziko hematologických malignít;
- populácia s SCD sa podstatne líši od populácie s  $\beta$ -talasémiou (TDT), pokiaľ ide o charakteristiky a príznaky základného ochorenia, konzervatívne možnosti liečby a dlhodobé komplikácie;

- u populácie s TDT aj populácie s SCD sa vyskytuje spoločné riziko spojené s myeloablatívnou liečbou v dôsledku rovnakých požiadaviek na prípravnú liečbu pre liek Zynteglo ako pre liek bb1111. Toto riziko sa už posudzovalo počas uvedenia lieku Zyntegla na trh s podmienkou a je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.
- Obe osoby, u ktorých sa po liečbe bb1111 rozvinula AML, dostali liek vyrobený z kostnej drene s nízkou bunkovou dávkou v porovnaní so súčasnými dávkami použitými v skúšaniach s liekom Zynteglo ako aj v podmienkach po uvedení na trh (liek z periférnych mobilizovaných buniek získaných aferézou). V dôsledku vyššej dávky buniek a vyššieho podielu dlhodobých uchytených buniek (CD34hi/+), ktoré dostávali pacienti liečení liekom Zynteglo sa riziko ďalšieho proliferatívneho tlaku na kostnú dreň považuje za nižšie ako u dvoch pacientov s SCD, u ktorých sa rozvinula AML.

Vzhľadom na všetky údaje, o ktorých sa diskutovalo, a na to, že v klinickom skúšaní sa v populácii s TDT a s podávaním beti-celu počas 7-ročného sledovania neobjavil žiadny prípad hematologickej malignity, výbor PRAC v úzkej spolupráci s odborníkmi z Výboru pre inovatívnu liečbu dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika Zyntegla je naďalej pozitívny, ale odporučil zmeny v informáciách o lieku a pláne riadenia rizík:

- doplniť, že u pacientov sa má okrem leukémie alebo lymfómu sledovať aj myelodysplázia;
- objasniť, že monitorovanie pacientov sa má vykonávať aspoň raz ročne počas obdobia 15 rokov;
- lepšie informovať pacientov o rizikách myeloablatívnej kondicionácie prostredníctvom vzdelávacieho materiálu;
- zohľadniť tiež to, že monitorovanie pacientov sa má vykonávať aspoň raz ročne aj v registračnej štúdii REG-501, a predĺžiť 6-mesačné monitorovanie v dlhodobej štúdii nadväzujúceho sledovania LTF-303 na 5 rokov (potom sa monitorovanie bude vykonávať raz ročne).

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Zynteglo.
- Výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje predložené počas postúpenia veci v súvislosti s rozvojom akútnej myeloidnej leukémie (AML) v klinickom skúšaní u dvoch pacientov s kosáčikovitou anémiou liečených skúšaným liekom bb1111 transdukovaným s rovnakým lentivírusovým vektorom ako liek Zynteglo (betiblogén autotemcel alebo beti-cel) vrátane odpovedí, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil písomne. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory odborníkov Výboru pre inovatívnu liečbu.
- Výbor PRAC konštatoval, že na základe rozsiahleho preskúmania dostupných informácií o mieste integrácie, ktoré sa zistili v jednom z hlásených prípadov AML, nie je známe, či gén VAP4 súvisí s onkogenicitou, a preto sa príčinná súvislosť onkogénnej udalosti s integráciou lentivírusového vektora na mieste VAP4 považuje za nepravdepodobnú.
- Výbor PRAC zároveň dospel k záveru, že mutácie po liečbe zistené u druhého pacienta s AML liečeného liekom bb1111, u ktorého leukemické bunky neobsahovali lentivírusový vektor, s najväčšou pravdepodobnosťou súvisia s myeloablatívnou kondicionáciou. Na základe vedeckých poznatkov o proliferatívnom tlaku a jeho vplyve na pacientov výbor PRAC takisto usúdil, že

zvýšený tlak na kostnú dreň v dôsledku nízkeho počtu podaných buniek a nedostatočnej klinickej odpovede môže v hlásených prípadoch prispieť k rozvoju AML.

- Dostupné neklinické a kvalitatívne údaje takisto nepreukázali zvýšené tumorigenické riziko prostredníctvom transdukcie buniek s lentivirusovým vektorom použitým v liekoch Zynteglo a bb111.
- Výbor PRAC dospel k celkovému záveru, že nie sú k dispozícii žiadne dôkazy o tom, že by sa integrácia vektorov podieľala na vzniku udalostí spojených s AML, ktoré boli hlásené v súvislosti s bb1111, a preto riziko AML súvisiace s liekom Zynteglo zostáva nezmenené. Tak ako pri iných génových terapiách, aj pri lieku Zynteglo zostáva inzerčná onkogenéza dôležitým potenciálnym rizikovým faktorom a výbor PRAC odporučil, aby sa u pacientov okrem leukémie alebo lymfómu (vrátane úplného krvného obrazu) aspoň raz ročne sledovala aj myelodysplázia. V tejto súvislosti sa preto odporučili zodpovedajúce zmeny na rozšírenie informácií o lieku.
- Výbor PRAC tiež schválil revidované kľúčové správy určené pre vzdelávacie materiály s cieľom rozšíriť informácie o rizikách súvisiacich s myeloablatívnou kondicionáciou a ďalej zdôrazniť pravidelné monitorovanie pacientov s malignitami po liečbe liekom Zynteglo. Výbor PRAC takisto odporučil zmeny v pláne riadenia rizík s cieľom zohľadniť tieto opatrenia a objasniť frekvenciu analýzy miesta integrácie v dlhodobých nadväzujúcich štúdiách.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Zynteglo ostáva priaznivý za predpokladu splnenia schválených podmienok na vydanie povolení na uvedenie na trh a vykonania schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie lieku Zynteglo na trh.

#### **Návrh stanoviska Výboru pre inovatívnu liečbu**

Výbor pre inovatívnu liečbu preskúmal odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC, návrh stanoviska výboru CHMP pripraveného Výborom pre inovatívnu liečbu a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.