

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Evropska komisija je 18. februarja 2021 v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 na podlagi farmakovigilančnih podatkov agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali naj se dovoljenje za promet z zdravilom Zynteglo ohrani, spremeni, začasno odvzame ali ukine.

V kliničnem preskušanju, v katerem so bolnikom s srpastocelično anemijo dajali zdravilo bb1111, so poročali o štirih dogodkih, ki so se nanašali na dva primera mielodisplastičnega sindroma (MDS) in dva primera akutne mieloične levkemije (AML). Od dveh primerov MDS eden ni bil potrjen, pri enem bolniku pa se je pozneje razvila AML, pri dveh bolnikih so bili trije dogodki dodatno ocenjeni.

Ker zdravilo bb1111 vsebuje isti lentivirusni vektor kot zdravilo Zynteglo (betibeglogen autotemcel ali beti-cel), utegnejo imeti sklepi o povezavi med zdravljenjem z zdravilom bb1111 in razvojem AML posledice za ravnovesje med koristmi in tveganji zdravila Zynteglo. Zdravilo Zynteglo je odobreno za zdravljenje talasemije, ki zahteva transfuzijo, pri bolnikih, starejših od 12 let, ki nimajo genotipa $\beta 0/\beta 0$ in darovalec z ustreznim HSC ni na voljo, pri čemer zdravilo bb1111 trenutno v nobeni državi ni odobreno za zdravljenje srpastocelične anemije.

Odbor PRAC je v tesnem sodelovanju s strokovnjaki Odbora za napredno zdravljenje (CAT) pregledal vse razpoložljive podatke o razvoju akutne mieloične levkemije (AML) pri bolnikih s srpastocelično anemijo, ki se je pojavila pri jemanju zdravila bb1111, ki vsebuje isti lentivirusni vektor kot zdravilo Zynteglo (betibeglogen autotemcel ali beti-cel), o kakovosti zdravila bb1111, ki se daje bolnikom z AML/MDS, ter podatke o kakovosti, neklinične in klinične podatke/podatke po dajanju zdravila Zynteglo na trg.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Populacija bolnikov s srpastocelično anemijo se bistveno razlikuje od populacije bolnikov z β -talasemijo v smislu značilnosti in simptomov bolezni, konzervativnih možnosti zdravljenja in dolgotrajnih zapletov.

Na podlagi podatkov in raziskav, predloženih v okviru te napotitve, se vzročna povezava med onkogenim dogodkom in vključitvijo lentivirusnega vektorja (LVV) na mestu integracije VAMP4 ter neposredna vloga VAMP4 pri razvoju AML v enem od primerov srpastocelične anemije štejeta za malo verjetni. Temeljita proučitev morebitnih alternativnih načinov vključevanja mest integracije v razvoj AML je bila izključena, kolikor je to mogoče na podlagi sedanjih znanstvenih dognanj in metod.

Po drugi strani pa je več dejavnikov tveganja, povezanih s postopkom zdravljenja (mieloablativni postopek, HSCT) in zdravilom (nizek odmerek hematopoetskih matičnih in progenitorskih celic (HSPC), sorazmerno majhno število kopij vektorja (VCN)), ki bi lahko pomenili odsotnost kliničnega učinka, morda prispevalo k proliferacijskemu stresu zaradi HSPC, kar je v dveh primerih, o katerih so poročali pri bolnikih s srpastocelično anemijo, prispevalo k razvoju AML.

Z vidika kakovosti zdravila bb1111, ki so ga prejeli bolniki z AML, so bile izpolnjene vse specifikacije za sproščanje.

Ocenili so podatke za zdravilo Zynteglo, pridobljene pri 63 udeležencih v štirih kliničnih razvojnih študijah (HGB-204, HGB-205, HGB-207 in 212). Podatki kažejo, da bolniki dobro prenašajo zdravljenje, in neželeni učinki večinoma niso bili resni. O 50 resnih neželenih učinkih so poročali pri 29 osebah, pri čemer se je 13 učinkov pojavilo pred infundiranjem zdravila in so jih pripisali postopkom študije, mobilizaciji in aferezi. Preostalih 37 resnih neželenih učinkov je bilo posledica zdravljenja in se je pojavilo pri 22 osebah. Pri osebah, ki so prejemale beti-cel, ni bilo primerov ruptur vranice (možno tveganje). Pojavil se je en resen neželeni dogodek trombocitopenije 3. stopnje, 16 dogodkov trombocitopenije pa ni bilo resnih in so jih ocenili kot morda povezane ali povezane. Večina drugih dogodkov, ki so jih označili kot povezane ali morda povezane z zdravilom, je bila skladna z neželenimi učinki kriokonzervansa DMSO,

uporabljenega v beti-cel. Zpoznala vsaditev trombocitov je vključena v varnostne pomisleke kot opredeljeno tveganje za zdravilo Zynteglo in se skrbno spremlja po zdravljenju. Razen enega primera epistakse, pri bolnikih, ki so prejeli beti-cel, doslej ni prišlo do drugih resnih krvavitev v okviru trombocitopenije.

Pri edinem bolniku, ki je bil v obdobju po dajanju zdravila na trg zdravljen z zdravilom Zynteglo, je 27. dan nastopil ugoden potek vsaditve nevtrofilcev. Bolnik trenutno ne potrebuje transfuzije. Krvna slika je pokazala Hb pri 11,2 g/dl, število trombocitov pa je stabilno pri 29.000/ μ l na 61. dan (12. aprila 2021 – ni vsaditve trombocitov, kar je opredeljeno kot trajno > 20.000 pts/ μ l).

Analize mesta integracije (ISA – integration site analysis), opravljene pri vseh osebah z beta-talasemijo, so bile z vidika klonalne prevlade še naprej nepomembne, v najdaljšem času spremljanja, 71,8 meseca, po zdravljenju pa se ni pojavila nobena malignost (levkemija/MDS/limfom ali drugo) (podatki, pridobljeni iz ocene drugega podaljšanja).

Na splošno ni dokazov, da bi integracija vektorja prispevala k razvoju dveh dogodkov AML. Drugi dejavniki tveganja, povezani z uporabo busulfana za mieloablativni postopek, osnovno boleznijo in slabim odzivom na zdravljenje, bi lahko prispevali k razvoju AML v dveh primerih s srpastocelično anemijo. Dejavniki tveganja, ki so neposredno povezani z zdravilom bb1111 (majhen odmerek HSPC, sorazmerno majhen VCN, odsotnost kliničnega učinka), se za zdravilo Zynteglo štejejo za majhne, zato ni verjetno, da bi bistveno prispevali k povečanemu tveganju za AML, o katerem so poročali pri bolnikih s TDT. Dejavniki tveganja, povezani s samim postopkom presaditve, so bili že upoštevani v oceni razmerja med tveganji in koristmi v času prve pogojne odobritve.

Obe osebi, pri katerih se je po zdravljenju z bb1111 razvila AML, sta prejeli zdravilo, izdelano iz kostnega mozga, z nizkim odmerkom celic v primerjavi s trenutnimi odmerki, uporabljenimi pri preskušanjih zdravila Zynteglo in v obdobju trženja (zdravilo, izdelano iz perifernih mobiliziranih celic, pridobljenih z aferezo). Če je mogoče domnevati, da se stopnja proliferacijskega stresa poveča z zmanjšanjem odmerka presajenih celic, potem zaradi večjega odmerka celic in večjega odstotka celic za dolgotrajno presaditev (CD34hi/+), ki so jih prejeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Zynteglo, velja, da je tveganje za dodatni proliferacijski stres v kostnem mozgu manjše kot pri obeh bolnikih s srpastocelično anemijo, pri katerih se je razvila AML.

Zdravljenje z zdravilom Zynteglo ponuja bolnikom s TDT, ki bi bili načeloma primerni za presaditev HSCT, vendar nimajo ustreznega darovalca (sorodnika), možnosti vzročnega zdravljenja s pričakovanim doživljenjskim učinkom. Ker zdravilo Zynteglo temelji na transduciranih avtolognih hematopoetskih matičnih celicah, ni potrebno nikakršno doživljenjsko supresivno zdravljenje, kar velja za dodatno prednost pred običajnim zdravljenjem z alogensko HSCT, zlasti pri mladostnikih.

Z namenom spremljanja bolnikov se v nadaljnji študiji LTF-303 glede na intervencijsko naravo študije dalj časa izvaja šestmesečna pogostnost ISA zaradi morebitne klonalne prevlade. Predlaga se tudi, da se v povzetku glavnih značilnosti zdravila poudarijo informacije o hematološkem delu z navedbo, naj to poteka vsaj enkrat letno, da se omogoči pogostejše spremljanje.

Na podlagi informacij, predloženih v okviru te napotitve, je mogoče zaključiti:

- zdi se, da VAMP4 na mestu integracije vektorja ni povezan z onkogenostjo;
- mutacije po zdravljenju, odkrite pri obeh bolnikih, pri katerih se je razvila AML, so najverjetneje povezane z mieloablativnim postopkom in osnovnim tveganjem za hematološke malignosti pri bolnikih s srpastocelično anemijo;
- pri populaciji bolnikov s srpastocelično anemijo je povečano izhodiščno tveganje za hematološke malignosti;

- populacija bolnikov s srpastocelično anemijo se bistveno razlikuje od populacije bolnikov z β -talasemijo (TDT) v smislu značilnosti in simptomov osnovne bolezni, konzervativnih možnosti zdravljenja in dolgotrajnih zapletov;
- pri populaciji bolnikov s TDT in populaciji bolnikov s srpastocelično anemijo obstaja enako tveganje, povezano z mieloablativnim zdravljenjem, zaradi enakih zahtev po predhodnem postopku za zdravilo Zynteglo in za bb1111. To tveganje je bilo obravnavano že med oceno za izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom Zynteglo in je vključeno v povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- obe osebi, pri katerih se je po zdravljenju z bb1111 razvila AML, sta prejeli zdravilo, izdelano iz kostnega mozga, z nizkim odmerkom celic v primerjavi s trenutnimi odmerki, uporabljenimi pri preskušanjih zdravila Zynteglo in v obdobju prodaje (zdravilo, izdelano iz perifernih mobiliziranih celic, pridobljenih z aferezo). Zaradi večjega odmerka celic in večjega odstotka celic za dolgotrajno presaditev (CD34hi/+), ki so jih prejeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Zynteglo, velja, da je tveganje za dodatni proliferacijski stres v kostnem mozgu manjše kot pri obeh bolnikih s srpastocelično anemijo, pri katerih se je razvila AML.

Ob upoštevanju vseh zgoraj navedenih podatkov in dejstva, da v kliničnem preskušanju pri populaciji bolnikov s TDT, zdravljenih z beta-cel, v obdobju spremljanja 7 let ni bilo nobenega primera hematološke malignosti, je odbor PRAC v tesnem sodelovanju s strokovnjaki odbora CAT sklenil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Zynteglo ostaja pozitivno, vendar je priporočil dopolnitev informacij o zdravilu in načrta za obvladovanje tveganja, in sicer naj se

- doda, da je treba pri bolnikih razen levkemije ali limfoma spremljati tudi pojav mielodisplazije,
- pojasni, da je treba bolnike 15 let spremljati vsaj enkrat na leto,
- z izobraževalnim gradivom bolje obvešča bolnike o tveganjih mieloablativnega postopka,
- upošteva tudi, da je treba spremljanje bolnikov izvajati vsaj enkrat letno tudi v registrski študiji REG-501, in podaljšati šestmesečno spremljanje v dolgoročni nadaljnji študiji LTF-303 do 5 let (v nadaljevanju bo spremljanje potekalo letno).

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilancijskih podatkov uveden za zdravilo Zynteglo.
- Odbor PRAC je upošteval vse podatke, predložene med napotitvijo, v zvezi z razvojem akutne mieločne levkemije (AML) v kliničnem preskušanju pri dveh bolnikih s srpastocelično anemijo, zdravljenih z zdravilom v preskušanju bb1111, transduciranim z istim lentivirusnim vektorjem kot zdravilo Zynteglo (betibeglogen autotemcel ali beti-cel), vključno z odgovori, ki jih je pisno predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Odbor PRAC je upošteval tudi stališča strokovnjakov Odbora za napredno zdravljenje.
- Odbor PRAC je ugotovil, da na podlagi obsežnega pregleda razpoložljivih informacij o mestu integracije, ugotovljenem v enem od primerov akutne mieločne levkemije, o katerem so poročali, ni znano, da bi bil gen VAMP4 povezan z onkogenostjo, zato vzročna povezava med onkogenim dogodkom in integracijo lentivirusnega vektorja na mestu VAMP4 ni verjetna.
- Odbor PRAC je zaključil tudi, da so mutacije po zdravljenju, odkrite pri drugem bolniku z AML, zdravljenem z bb1111, pri katerem levkemične celice niso vsebovale lentivirusnega vektorja,

najverjetneje povezane z mieloablativnim postopkom. Odbor PRAC na podlagi znanstvenih dognanj o proliferacijskem stresu in njegovem vplivu na bolnike meni tudi, da je povečan stres v kostnem mozgu zaradi majhnega števila vnesenih celic in odsotnosti kliničnega odziva morda prispeval k razvoju akutne mieloične levkemije v primerih, o katerih so poročali.

- Razpoložljivi neklinični podatki in podatki o kakovosti prav tako niso pokazali povečanega tveganja za tumorogenost s transdukcijo celic z lentivirusnim vektorjem, uporabljenim v zdravilih Zynteglo in bb111.
- Odbor PRAC je zaključil, da na splošno ni dokazov, da je integracija vektorja vključena v razvoj dogodkov AML, o katerih so poročali pri bb1111, in da zato tveganje za AML, povezano z zdravilom Zynteglo, ostaja nespremenjeno. Tako kot pri drugih genskih zdravljenjih insercijska onkogeneza ostaja pomembno potencialno tveganje tudi pri zdravlilu Zynteglo, zato je odbor PRAC priporočil, da je treba pri bolnikih poleg levkemije ali limfoma vsaj enkrat letno spremljati tudi pojav mielodisplazije (vključno s popolno krvno sliko). V skladu s tem so bile priporočene spremembe za natančnejše informacije o zdravlilu.
- Odbor PRAC se je dogovoril tudi o revidiranih ključnih sporočilih v izobraževalnem gradivu, da bi se poudarile informacije o tveganjih, povezanih z mieloablativnim postopkom, in dodatno poudarilo redno spremljanje malignosti pri bolnikih po zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Odbor PRAC je priporočil tudi spremembe načrta za obvladovanje tveganja, da bi se v njem upoštevali ti ukrepi in pojasnila pogostnost analize mesta integracije v dolgoročnih nadaljnjih študijah.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zynteglo še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjeni pogoji za dovoljenje za promet z zdravilom ter dogovorjene spremembe informacij o zdravlilu in drugi ukrepi za zmanjšanje tveganj.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Zynteglo.

Osnutek mnenja odbora CAT

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je Odbor za napredno zdravljenje (CAT) strinjal s celotnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Mnenje odbora CHMP

Po pregledu priporočila odbora PRAC in osnutka mnenja odbora CHMP, ki ga je pripravil odbor CAT, se je odbor CHMP strinjal s celotnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.