

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

18. veebruaril 2021 küsis Euroopa Komisjon ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt Euroopa Raviameti arvamust, kas Zynteglo müügiluba tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Kliinilises uuringus, milles sirprakkaigusega (SCD) patsientidele manustati ravimit bb1111, teatati 4 sündmusest, millest 2 juhul esines müelodüsplastiline sündroom (MDS) ning 2 juhul äge müeloidleukeemia (AML). Kahest MDS-juhust ühte ei kinnitatud ning ühe patsiendi seisund progresseerus hiljem AML-iks, seega hinnati täiendavalt 3 sündmust 2 patsiendil.

Et bb1111 sisaldab sama lentiviirusvektorit kui Zynteglo (betibeglogeenautotemtseel ehk beti-cel), võivad järeldused bb1111-ravi ja ägeda müeloidleukeemia tekke seose kohta mõjutada Zynteglo kasulikkuse ja riski tasakaalu. Zynteglo on heaks kiidetud mitte- $\beta 0$ -/ $\beta 0$ -genotüübiga transfusioonist sõltuva talasseemiaga üle 12-aastastel patsientidel, kelle jaoks puudub sobiv vereloome tüviraku doonor, samas ei ole bb1111 praegu SCD korral üheski riigis heaks kiidetud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas tihedas koostöös uudsete ravimite komitee ekspertidega läbi kõik olemasolevad andmed seoses ägeda müeloidleukeemia (AML) tekkega sirprakkaigusega (SCD) patsientidel, mis tekkis sama lentiviirusvektorit kui Zynteglo (betibeglogeenautotemtseel ehk beti-cel) sisaldava ravimiga bb1111, AML/MDS-iga patsientidele manustatud ravimi bb1111 kvaliteedi ning Zynteglo kvaliteedi, mittekliiniliste ja kliiniliste/või turustamisjärgsete andmetega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Sirprakkaigusega populatsioon erineb oluliselt β -talasseemiaga populatsioonist haiguse omaduste ja sümptomite, konservatiivsete ravivõimaluste ja pikaajaliste tüsistuste poolest.

Käesoleva esildismenetluses esitatud andmete ja uuringute põhjal peetakse onkogeense sündmuse põhjuslikku seost lentiviirusvektori integreerumisega VAMP4 integratsioonisaidis ja VAMP4 otsest rolli AML-i tekkes ühel SCD-juhtudest ebatõenäoliseks. Võimalike alternatiivsete radade põhjaliku uurimisega on välistatud integratsioonisaitide osalus AML-i tekkes, nii palju kui praeguste teaduslike teadmiste ja meetodite alusel on võimalik.

Teisalt mitmed riskitegurid, mis on seotud raviprotseduuri (müeloablatiivne konditsioneerimine, vereloome tüvirakkude siirdamine) ja ravimiga (vereloome tüvirakkude ja eellasrakkude väike annus, suhteliselt väike vektori koopiate arv (VCN)), mis võivad avalduda tõendatud kliinilise toime puudumisega, võisid kõik soodustada proliferatiivset stressi vereloome eellasrakkudes, mis võisid kõik osaleda AML-i tekkes kahel teatatud juhul SCD-patsientidel.

Seoses AML-patsientidele manustatud ravimi bb1111 kvaliteediga olid täidetud kõik kasutamiseks vabastamise nõuded.

Hinnati 63 osaleja andmeid neljast Zynteglo kliinilise arendamise uuringust (HGB-204, HGB-205, HGB-207 ja 212). Andmed kajastavad hästi talutavat ravi peamiselt mitteraskete kõrvaltoimetega. 29 uuringus osalejal registreeriti 50 rasket kõrvalnähtu, millest 13 tekkisid enne ravimi infusiooni ja mida seostati uuringuprotseduuride, mobiliseerimise ja afereesiga. Ülejäänud 37 rasket kõrvalnähtu olid raviaegsed ja tekkisid 22 uuringus osalejal. Beti-celiga ravitud patsientidel ei esinenud põrnarebendi juhte (potentsiaalne risk). Esines üks raske kõrvalnäht (3. astme trombotsütopeenia), 16 trombotsütopeenia juhtu olid mitterasked ning hinnati võimalikult seotuks või seotuks. Enamik muid nähte, mida peeti ravimiga seotuks või võimalikult seotuks, oli kooskõlas beti-celis kasutatud krüosäilitusaine DMSO kõrvalnähtudega. Zynteglo korral on riskina tuvastatud siiratud trombotsüütide

talitluse hilinemine ja seda jälgitakse hoolikalt pärast ravi. Peale ühe ninaverejooksu ei ole beti-celiga ravitud patsientidel seni seoses trombotsütopeeniaga esinenud muid raskeid verejookse.

Ainsal patsiendil, keda raviti Zyntegloga turustamisjärgselt, oli haiguse kulg soodne ning siiratud neutrofiilide talitus tekkis 27. päeval. Praegu ei vaja patsient transfusioone. Vereanalüüsis oli hemoglobiini väärtus 11,2 g/dl ning trombotsüütide sisaldus püsis 61. päeval stabiilsena 29 000/ μ l (12. aprillil 2021 puudus siiratud trombotsüütide talitus, mis määratleti kui nende püsiv sisaldus > 20 000/ μ l).

Kõigil β -talasseemiaga patsientidel tehtud integratsioonikoha analüüsid (ISA) olid endiselt sedastatava klonaalse domineerimiseta ja malignsuseta (leukeemia/MDS/lümfoom või muu) kuni 71,8 kuu jooksul pärast ravi (2. pikendamise hindamisel saadud teave).

Üldiselt puuduvad tõendid, et vektori integratsioon on seotud kahe AML-sündmuse tekkega. Muud riskitegurid, mis on seotud busulfaani kasutamisega müeloablatiivseks konditsioneerimiseks, kaasuva haiguse ning puuduliku ravivastusega, võisid osaleda AML-i tekkes kahel SCD-juhul. Ravimiga bb1111 otseselt seotud riskitegureid (vereloome tüvirakkude ja eellasrakkude väike annus, suhteliselt väike vektori koopiate arv, kliinilise toime puudumine) peetakse Zynteglo korral väikseks ning on ebatõenäoline, et need suurendaksid oluliselt teatatud AML-riski transfusioonist sõltuva talasseemiaga (TDT) patsientidel. Siirdamisprotseduuriga seotud riskitegureid võeti arvesse juba kasulikkuse ja riski hindamisel esmase tingimusliku müügiloa andmise ajal.

Mõlemad patsiendid, kellel tekkis AML pärast ravi bb1111-ga, said luuüdist eraldatud rakkudest valmistatud ravimit väikese rakuannusega, võrreldes praeguste annustega, mida kasutati Zynteglo uuringutes ja müügiloa andmise järel (afereesi teel saadud perifeersetest mobiliseeritud rakkudest valmistatud ravim). Kui võib eeldada, et proliferatiivne stress suureneb koos siiratud rakkude annuse vähenemisega, siis suurema rakuannuse ja Zyntegloga ravitavatele patsientidele manustatud siiriku pikaajaliste rakkude (CD34hi/+) suurema protsendi tõttu, peetakse täiendava proliferatiivse stressi riski luuüdi väiksemaks kui kahel SCD-patsiendil, kellel tekkis AML.

Samuti annab ravi Zyntegloga neile TDT-patsientidele, kes põhimõtteliselt sobivad vereloome tüvirakkude siirdamiseks, kuid kellel puudub sobiv (sugulas-) doonor, etioloogilise ravi võimaluse, mis oleks eeldatava eluaegse toimega. Kuna Zynteglo põhineb transdutseeritud autoloogsetel vereloome tüvirakkudel, ei ole eluaegne immuunsupressioon vajalik, mida peetakse lisaeliseks võrreldes tavapärase allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisega, eelkõige noorukieas patsientide korral.

Seoses patsientide järelkontrolliga rakendatakse võimaliku klonaalse domineerimise sedastamiseks kauem integratsioonikoha analüüsi 6-kuulist sageduse säilitamist järeluuringus LTF-303, arvestades uuringu sekkuvat olemust. Lisaks tehakse ettepanek tugevdada ravimi omaduste kokkuvõttes teavet hematoloogiliste uuringute kohta, märkides, et seda tuleb teha vähemalt kord aastas, et võimaldada sagedamat jälgimist.

Käesoleva esildismenetlusega saadud teabe alusel võib järeldada järgmist.

- Vektori sisestamise koht VAMP4 ei näi olevat seotud onkogeensusega.
- Ravijärgsed mutatsioonid, mis on tuvastatud mõlemal AML-patsiendil, on kõige tõenäolisemalt seotud müeloablatiivse konditsioneerimisega ja sellest tuleneva hematoloogilise malignsuse riskiga SCD-patsientidel.
- SCD-populatsioonis on suurem hematoloogiliste pahaloomuliste haiguste algrisk.
- SCD-populatsioon erineb oluliselt (transfusioonist sõltuva) β -talasseemiaga populatsioonist kaasuva haiguse omaduste ja sümptomite, konservatiivsete ravivõimaluste ja pikaajaliste tüsistuste poolest.

- TDT-populatsioon ja SCD-populatsioon jagavad müeloablatiivse raviga seotud riski, sest Zynteglo suhtes kehtivad samad eelkonditsioneerimise nõuded kui bb1111 suhtes. Seda riski arvestati juba Zynteglo tingimusliku müügiloo hindamisel ja seda käsitletakse ravimi omaduste kokkuvõttes.
- Mõlemad patsiendid, kellel tekkis AML pärast ravi bb1111-ga, said luuüdist eraldatud rakkudest valmistatud ravimit väikeses rakuannuses, võrreldes praeguste annustega, mida kasutati Zynteglo uuringutes ja turustamisjärgselt (afereesi teel saadud perifeersetest mobiliseeritud rakkudest valmistatud ravim). Et Zyntegloga ravitud patsiendid saavad suurema rakuannuse ja suurema protsendi siiratud pikaajalise talitlusega rakke (CD34hi/+), peetakse luuüdi täiendava proliferatiivse stressi riski väiksemaks kui kahel SCD-patsiendil, kellel tekkis AML.

Võttes arvesse kõiki eespool käsitletud andmeid ja seda, et beti-celi kliinilises uuringus TDT-populatsioonis ei esinenud 7-aastase jälgimisperioodi jooksul hematoloogilise pahaloomulise haiguse juhtumeid, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee tihedas koostöös uudsete ravimeetodite komitee ekspertidega, et Zynteglo kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kuid soovitas muuta ravimiteavet ja riskijuhtimiskava, et

- lisada, et peale leukeemia või lümfoomi tuleb patsiente jälgida ka müelodüsplaasia suhtes;
- selgitada, et patsiente tuleb jälgida vähemalt kord aastas 15 aasta jooksul;
- teavitada patsiente paremini müeloablatiivse konditsioneerimisega seotud riskidest teabematerjali abil;
- kajastada ka seda, et patsiente tuleb vähemalt kord aastas jälgida ka registriuuringus REG-501 ja pikendada kord 6 kuus toimuvat jälgimist pikaajalises järeluuringus LTF-303 kuni 5 aastani (pärast seda toimub jälgimine kord aastas).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas Zynteglo ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki esildismenetluses esitatud andmeid ägeda müeloidleukeemia (AML) tekke kohta kliinilises uuringus sirprakka haigusega patsientidel, keda raviti uuritava ravimiga bb1111, mis on transdutseeritud sama lentiviirusvektoriga kui Zynteglo (betibeglogeenautotemtseel ehk beti-cel), sh müügiloo hoidja kirjalikult esitatud vastuseid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ka uudsete ravimeetodite komitee ekspertide väljendatud seisukohti.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et ühel teatatud AML-juhul ei ole VAMP4-geen teadaolevalt seotud onkogeensusega, seetõttu ei peeta onkogeense sündmuse põhjuslikku seost lentiviirusvektori integratsiooniga VAMP4-saiti tõenäoliseks.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et ravijärgsed mutatsioonid, mis avastati teisel AML-patsiendil, keda raviti bb1111-ga ja kellel leukeemiarakud ei sisaldanud lentiviirusvektorit, on tõenäoliselt seotud müeloablatiivse konditsioneerimisega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka teaduslikke andmeid proliferatiivse stressi ja selle mõju kohta patsientidele, et manustatud rakkude väikese arvu ning kliinilise ravivastuse puudumise tõttu suurenenud stress luuüdile, võib teatatud juhtudel soodustada AML-i teket.

- Ka kättesaadavad mittekliinilised ja kvaliteediandmed ei viidanud suurenenud kasvajaid põhjustavale riskile rakkude transdutseerimise tõttu Zynteglos ja ravimis bb111 kasutatava lentiviirusvektoriga.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et üldiselt puuduvad tõendid, et vektori integratsioon on seotud ravimiga bb111 seoses teatatud AML-sündmuste tekkega, ning seega jääb Zyntegloga seostatav AML-risk muutumatuks. Nagu muude geeniteraapiate korral, püsib insertioon-onkogenees olulise potentsiaalne riskina ka seoses Zyntegloga ning ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas jälgida patsiente vähemalt kord aastas lisaks leukeemiale või lümfoomile ka müelodüsplaasia suhtes (sh täisvere analüüs). Sellega seoses soovitati ravimiteabe tugevdamiseks teha vastavad muudatused.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee leppis kokku ka teabematerjalide muudetud põhisõnumid, et tugevdada teavet müeloblatiivse konditsioneerimisega seotud riskide kohta ning rõhutada veelgi patsientide perioodilist jälgimist Zynteglo-ravi järel pahaloomuliste haiguste suhtes. Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta riskijuhtimiskava, et kajastada neid meetmeid ja selgitada integratsioonisaidi analüüsi sagedusi pikaajalistes järeluuringutes.

Arvestades eespool esitatut, järeldas komitee, et Zynteglo kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui müügiloas sätestatakse kokkulepitud tingimused ning ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ja võetakse muud riskivähendusmeetmed.

Seega soovitab komitee muuta Zynteglo müügiloa tingimusi.

Uudsete ravimite komitee arvamuse kavand

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse, nõustub uudsete ravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovituse alustega.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse ja uudsete ravimite komitee koostatud inimravimite komitee arvamuse kavandi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovituse alustega.