

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Il 18 febbraio 2021, a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, a partire dai dati di farmacovigilanza, la Commissione europea ha chiesto il parere dell'Agenzia sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Zynteglo.

Quattro eventi riguardanti 2 casi di sindrome mielodisplastica (SMD) e 2 di leucemia mieloide acuta (LMA) sono stati segnalati in uno studio clinico in cui il medicinale bb1111 è stato somministrato a pazienti affetti da malattia a cellule falciformi (SCD). Dei 2 casi di MDS, uno non è stato confermato, e un paziente ha presentato in seguito progressione in LMA, 3 eventi in 2 pazienti sono stati oggetto di ulteriore valutazione.

Poiché bb1111 contiene lo stesso vettore lentivirale di Zynteglo (betibeglogene autotemcel o beti-cel), eventuali conclusioni sull'associazione fra il trattamento con bb1111 e lo sviluppo di LMA potrebbero avere avuto implicazioni per il rapporto beneficio-rischio di Zynteglo. Zynteglo è approvato per il trattamento della talassemia trasfusione-dipendente in pazienti di età pari o superiore a 12 anni che non hanno un genotipo $\beta 0/\beta 0$ e per i quali non è disponibile un donatore compatibile per il trapianto di cellule staminali (HSC), mentre bb1111 per la SCD non è attualmente autorizzato in alcun paese.

Il PRAC, in stretta collaborazione con gli esperti del comitato per le terapie avanzate (CAT), ha esaminato tutti i dati disponibili riguardanti lo sviluppo di leucemia mieloide acuta (LMA), in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi, che si sono verificati con il medicinale bb1111 contenente lo stesso vettore lentivirale di Zynteglo (betibeglogene autotemcel o beti-cel), la qualità del prodotto bb1111 somministrato in casi di LMA/SMD, nonché i dati di qualità, preclinici e clinici/post-immissione in commercio relativi a Zynteglo.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

La popolazione affetta da malattia a cellule falciformi differisce sostanzialmente dalla popolazione affetta da β -talassemia, in termini di caratteristiche e sintomi della malattia, opzioni terapeutiche conservative e complicanze a lungo termine.

Sulla base dei dati e delle indagini forniti tramite il presente deferimento, si ritiene improbabile un'associazione causale tra l'evento oncogeno con integrazione nel sito di integrazione VAMP4 del vettore lentivirale (LVV) e il ruolo diretto del VAMP4 nello sviluppo di LMA in uno dei casi di SCD. È stata esclusa, per quanto possibile, un'indagine approfondita di possibili vie alternative di coinvolgimento dei siti di integrazione nello sviluppo di LMA, sulla base delle conoscenze e dei metodi scientifici attuali.

D'altro canto, diversi fattori di rischio correlati alla procedura di trattamento (condizionamento mieloablativo, HSCT) e al medicinale (basse dosi di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC), numero relativamente basso di copie del vettore (VCN)) che si traducono potenzialmente nella mancanza di effetti clinici osservati possono tutti avere contribuito a uno stress proliferativo sugli HSPC, che possono a loro volta avere contribuito allo sviluppo di LMA in due casi segnalati in pazienti affetti da SCD.

In termini di qualità del prodotto bb1111 ricevuto dai pazienti affetti da LMA, tutte le specifiche di rilascio sono state soddisfatte.

Sono stati valutati i dati di 63 soggetti in 4 studi di sviluppo clinico per Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 e 212). I dati rispecchiano un trattamento ben tollerato con reazioni avverse per lo più non gravi. Sono stati segnalati cinquanta eventi avversi gravi (SAE) in 29 soggetti, di cui 13 verificatisi prima dell'infusione del medicinale e attribuiti alle procedure di studio, alla mobilizzazione e all'aferesi.

Gli altri 37 SAE sono insorti durante il trattamento e si sono verificati in 22 soggetti. Non si sono verificati eventi di rottura splenica nei soggetti trattati con beti-cel (potenziale rischio). Si è verificato un evento avverso grave di trombocitopenia di grado 3; 16 eventi di trombocitopenia non erano gravi e sono stati valutati come possibilmente correlati o correlati. La maggior parte degli altri eventi ritenuti correlati o probabilmente correlati al medicinale era coerente con gli effetti indesiderati del crioconservante dimetilsolfossido (DMSO) utilizzato in beti-cel. L'attecchimento ritardato delle piastrine è compreso tra i potenziali problemi per la sicurezza come rischio identificato per Zynteglo ed è oggetto di stretto monitoraggio dopo il trattamento. Oltre a un evento di epistassi, finora non si sono verificati altri episodi di sanguinamento gravi nel contesto della trombocitopenia in pazienti trattati con beti-cel.

L'unico paziente trattato con Zynteglo nel periodo successivo all'immissione in commercio ha avuto un decorso favorevole, con attecchimento dei neutrofili il giorno 27. Il paziente non ha attualmente necessità di trasfusioni. L'esame emocromocitometrico ha indicato Hb a 11,2 g/dL e livello stabile di piastrine a 29 000/ μ L il giorno 61 (12-aprile-2021 assenza di attecchimento delle piastrine, definito come sostenuto $>20\ 000$ piastrine/ μ L).

Le analisi dei siti di integrazione (ISA) effettuate in tutti i soggetti affetti da β -talassemia hanno continuato a non dare risultati apprezzabili per la predominanza clonale e non si sono verificate neoplasie maligne (leucemia/SMD/linfoma o altro) entro un periodo di follow-up massimo di 71,8 mesi dopo il trattamento (dati ottenuti dalla 2^a valutazione per il rinnovo).

Nel complesso, non vi sono prove che l'integrazione del vettore sia coinvolta nello sviluppo dei due eventi di LMA. Altri fattori di rischio correlati all'uso di busulfano per il condizionamento mieloablativo, la malattia di base, nonché una scarsa risposta al trattamento potrebbero avere contribuito allo sviluppo di LMA in due casi di SCD. I fattori di rischio direttamente correlati al medicinale bb1111 (bassa dose di HSPC, VCN relativamente basso, mancanza di effetto clinico) sono considerati limitati per Zynteglo ed è improbabile che contribuiscano in modo sostanziale a un rischio aumentato di LMA segnalato per i pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendente (TDT). I fattori di rischio relativi alla procedura di trapianto stessa erano già stati considerati nella valutazione del rapporto beneficio-rischio al momento dell'approvazione subordinata a condizioni iniziali.

Entrambi i soggetti che hanno sviluppato LMA in seguito al trattamento con bb111 hanno ricevuto un medicinale ottenuto dal prelievo di midollo osseo con una bassa dose di cellule rispetto alle dosi attuali utilizzate nelle sperimentazioni con Zynteglo e post-immissione in commercio (prodotto realizzato da cellule periferiche mobilizzate ottenute per aferesi). Se è possibile presumere che il grado di stress proliferativo aumenti con la diminuzione della dose di cellule trapiantate, allora, per via della più alta dose di cellule e della più elevata percentuale di cellule che attecchiscono a lungo termine (CD34hi/+) ricevute da pazienti trattati con Zynteglo, si ritiene che il rischio di ulteriore stress proliferativo a carico del midollo osseo sia inferiore rispetto a quello dei due pazienti affetti da SCD che hanno sviluppato LMA.

Infine, il trattamento con Zynteglo offre ai pazienti con TDT che in linea di principio sarebbero idonei all'HSCT ma non hanno un donatore compatibile (consanguineo) un'opzione di trattamento causale con effetto permanente atteso. Poiché Zynteglo si basa su cellule staminali ematopoietiche autologhe trasdotte, non è richiesta una terapia immunosoppressiva permanente, il che è considerato un ulteriore vantaggio rispetto al trattamento convenzionale di allotrapianto di HSC, in particolare per quanto riguarda i pazienti adolescenti.

In vista del follow-up dei pazienti, viene mantenuta per un periodo prolungato una frequenza semestrale di ISA per la possibile predominanza clonale nello studio di follow-up LTF-303, data la natura interventistica dello studio. Si propone inoltre di dare maggiore evidenza alle informazioni sul controllo ematologico nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, indicando che questo deve avvenire almeno una volta all'anno, per consentire programmi di follow-up più frequenti.

Sulla base delle informazioni fornite attraverso il presente deferimento si può concludere che:

- Il sito di inserimento dei vettori VAMP4 non sembra essere associato a oncogenicità.
- Le mutazioni post-trattamento rilevate in entrambi i pazienti che hanno sviluppato LMA sono molto probabilmente correlate al condizionamento mieloablativo e a un rischio sottostante di neoplasie ematologiche maligne in pazienti affetti da SCD.
- La popolazione affetta da SCD è esposta a un maggiore rischio basale di neoplasie ematologiche maligne.
- La popolazione affetta da SCD differisce sostanzialmente dalla popolazione con β -talassemia (TDT) in termini di caratteristiche e sintomi della malattia di base, opzioni terapeutiche conservative e complicanze a lungo termine.
- La popolazione affetta da TDT e la popolazione affetta da SCD condividono il rischio associato al trattamento mieloablativo a causa degli stessi requisiti di preconditionamento di Zynteglo e bb111. Questo rischio era già stato considerato durante la valutazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni di Zynteglo ed è trattato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Entrambi i soggetti che hanno sviluppato LMA in seguito al trattamento con bb111 hanno ricevuto un medicinale ottenuto dal prelievo di midollo osseo con una bassa dose di cellule rispetto alle dosi attuali utilizzate nelle sperimentazioni con Zynteglo e in un contesto post-immissione in commercio (prodotto realizzato da cellule periferiche mobilizzate ottenute per aferesi). A causa della dose più alta di cellule e della percentuale più elevata di cellule che attecchiscono a lungo termine (CD34hi/+) ricevute da pazienti trattati con Zynteglo, un rischio di ulteriore stress proliferativo a carico del midollo osseo è considerato inferiore rispetto a quello dei due pazienti affetti da SCD che hanno sviluppato LMA.

Tenendo conto di tutti i dati discussi in precedenza e del fatto che non si è verificato con beti-cel alcun caso di neoplasia ematologica maligna nella popolazione di pazienti affetti da TDT nell'arco di un periodo di follow-up di 7 anni, il PRAC, in stretta collaborazione con gli esperti del CAT, ha concluso che il rapporto beneficio-rischio per Zynteglo rimane positivo, ma ha raccomandato modifiche alle informazioni sul prodotto e al piano di gestione dei rischi al fine di

- aggiungere che i pazienti devono essere monitorati anche per mielodisplasia in aggiunta a leucemia o linfoma;
- chiarire che il monitoraggio dei pazienti deve avvenire almeno una volta all'anno nell'arco di 15 anni;
- informare meglio i pazienti sui rischi del condizionamento mieloablativo attraverso il materiale informativo;
- sottolineare che il monitoraggio dei pazienti deve avvenire almeno una volta all'anno anche nello studio di registro REG-501 ed estendere il monitoraggio semestrale nello studio di follow-up a lungo termine LTF-303 fino a 5 anni (successivamente il monitoraggio sarà effettuato a cadenza annuale).

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Zynteglo.
- Il PRAC ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati durante il deferimento riguardanti lo sviluppo di leucemia mieloide acuta (LMA) in uno studio clinico in due pazienti affetti da malattia a cellule falciformi trattati con il medicinale sperimentale bb1111 trasdotto con lo stesso vettore lentivirale di Zynteglo (betiblogene autotemcel o beti-cel), comprese le risposte presentate per iscritto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il PRAC ha inoltre preso in considerazione i pareri espressi dagli esperti del CAT.
- Il PRAC ha osservato che, in base all'esame approfondito delle informazioni disponibili sul sito di integrazione riscontrato in uno dei casi segnalati di LMA, non è noto che il gene VAMP4 sia associato a oncogenicità; pertanto, un'associazione causale tra evento oncogeno e integrazione del vettore lentivirale nel sito VAMP4 è considerata improbabile.
- Il PRAC ha inoltre concluso che le mutazioni post-trattamento rilevate in un secondo paziente affetto da LMA trattato con bb1111, in cui le cellule leucemiche non contenevano il vettore lentivirale, sono molto probabilmente correlate al condizionamento mieloablativo. Sulla base delle conoscenze scientifiche in merito allo stress proliferativo e al suo impatto sui pazienti, il PRAC ha inoltre ritenuto che un aumento dello stress a carico del midollo osseo dovuto al basso numero di cellule somministrate e alla mancanza di risposta clinica possa avere contribuito allo sviluppo di LMA nei casi segnalati.
- Anche i dati preclinici e di qualità disponibili non indicavano un aumento del rischio oncogeno dovuto alla trasduzione di cellule con il vettore lentivirale utilizzato in Zynteglo e bb1111.
- Il PRAC ha concluso che, nel complesso, non vi sono prove che l'integrazione del vettore sia coinvolta nello sviluppo degli eventi di LMA segnalati con bb1111 e, pertanto, il rischio di LMA associato a Zynteglo rimane invariato. Come per altre terapie geniche, l'oncogenesi inserzionale rimane un importante rischio potenziale anche per Zynteglo e il PRAC ha raccomandato che i pazienti siano monitorati almeno una volta all'anno anche per mielodisplasia, in aggiunta a leucemia o linfoma (compreso un esame emocromocitometrico). Sono state pertanto raccomandate modifiche per evidenziare le informazioni sul prodotto a tale riguardo.
- Il PRAC ha inoltre concordato una revisione dei messaggi chiave per i materiali informativi al fine di dare maggiore rilievo alle informazioni sui rischi associati al condizionamento mieloablativo e di sottolineare ulteriormente il monitoraggio periodico dei pazienti per neoplasie maligne dopo il trattamento con Zynteglo. Il PRAC ha raccomandato altresì modifiche al piano di gestione dei rischi per rispecchiare queste misure e chiarire le frequenze per l'analisi dei siti di integrazione negli studi di follow-up a lungo termine.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto beneficio-rischio resti favorevole per Zynteglo, fatte salve le condizioni concordate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e altre attività di minimizzazione del rischio.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Zynteglo.

Progetto di parere del CAT

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CAT concorda con le conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione del PRAC.

Parere del CHMP

Dopo avere esaminato la raccomandazione del PRAC e il progetto di parere del CHMP preparato dal CAT, il CHMP concorda con le conclusioni generali e i motivi della raccomandazione del PRAC.

Medicinale non più autorizzato