

IV priedas
Mokslinės išvados

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Mokslinės išvados

2021 m. vasario 18 d. Europos Komisija, vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, paprašė Agentūros pateikti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti Zynteglo registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, keisti jo sąlygų, ar jį reikėtų palikti galioti.

Atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu vaistas bb1111 buvo skiriamas pjautuvo pavidalo ląstelių liga (SCD) sergantiems pacientams, nustatyti keturi reiškiniai, susiję su dviem mielodisplazijos sindromo (MDS) ir dviem ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejais. Iš dviejų MDS atvejų, vienas atvejis nebuvo patvirtintas, o vieno paciento MDS vėliau išsivystė į ŪML; toliau buvo vertinami dviem pacientams nustatyti trys reiškiniai.

Kadangi vaisto bb1111 sudėtyje yra to paties lentiviruso vektoriaus kaip ir Zynteglo (betibeglogeno autotemcelio arba beticelio (angl. *beti-cel*)), bet kokios išvados dėl gydymo vaistu bb1111 sąsajų su išsivysčiusia ŪML gali turėti įtakos Zynteglo naudai ir rizikos santykiui. Zynteglo patvirtintas pagal vyresnių nei 12 metų pacientų, sergančių nuo kraujo perpylimo priklausoma talasemija, kurių genotipas nėra β^0/β^0 ir kuriems nerasta giminingo HSC donoro, gydymo indikacija, o pagal SCD indikaciją skiriamas vaistas bb1111 šiuo metu neįregistruotas nė vienoje šalyje.

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), glaudžiai bendradarbiaudamas su Pažangiosios terapijos komiteto (CAT) ekspertais, peržiūrėjo visus turimus duomenis, susijusius su ūmine mieloidine leukemija (ŪML), išsivysčiusia pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams vartojant vaistą bb1111, kuriame yra to paties lentiviruso vektoriaus, kurio yra Zynteglo sudėtyje (betibeglogeno autotemcelio arba beticelio), duomenis, susijusius su vaisto bb1111, kuris buvo švirkščiamas pacientams, kuriems išsivystė ŪML arba MDS, kokybe, taip pat duomenis, susijusius su Zynteglo kokybe, neklinikinių ir klinikinių tyrimų bei po šio vaisto pateikimo rinkai surinktus duomenis.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pagal ligos charakteristikas ir simptomus, galimus konservatyvaus gydymo būdus ir ilgalaikes komplikacijas pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergančių pacientų populiacija gerokai skiriasi nuo beta talasemija sergančių pacientų populiacijos.

Remiantis šios kreipimosi procedūros metu pateiktais duomenimis ir tyrimais, manoma, kad priežastinis onkogeninio reiškinio ryšys su lentiviruso vektoriaus (LVV) integracija (įsijungimu) integracijos vietoje VAMP4 ir tiesioginė VAMP4 įtaka ŪML išsivystymui vienu iš SCD atvejų yra mažai tikėtini. Atlikus išsamius tyrimus, galimų kitų integracijos vietos dalyvavimo ŪML vystymesi būdų galimybė buvo atmesta tiek, kiek tai yra įmanoma, remiantis dabartinėmis mokslo žiniomis ir metodais.

Kita vertus, keli rizikos veiksniai, susiję su gydymo procedūra (mieloabliacinis kondicionavimas, hematopoetinių kamieninių ląstelių persodinimas (HSCT)) ir vaistu (pernelyg maža hematopoetinių kamieninių ir progenitorinių ląstelių (HSPC) dozė, palyginti mažas vektoriaus kopijų skaičius (VKS)), dėl kurių galėjo pasireikšti nustatytas nepakankamas klinikinis poveikis, galėjo prisidėti prie HSPC tekusio proliferacinio streso, ir tai galėjo paskatinti ŪML vystymąsi dviem SCD atvejais, apie kuriuos buvo pranešta.

Kalbant apie vaisto bb1111, kurio suleista ŪML sergantiems pacientams, kokybę, pažymėtina, kad ji atitiko visas vaisto išleidimo specifikacijas.

Buvo įvertinti 63 tiriamųjų, dalyvavusių keturiuose klinikiniuose Zynteglo tyrimuose (HGB-204, HGB-205, HGB-207 ir 212), duomenys. Iš duomenų matyti, kad gydymas buvo gerai toleruojamas ir daugiausia pasireiškė nerimtos nepageidaujamos reakcijos. 29-iems tiriamiesiems nustatyta 50 sunkių nepageidaujamų reiškinių, iš kurių 13 pasireiškė prieš atliekant vaisto infuziją ir buvo susieti su tyrimo procedūromis, mobilizacija ir afereze. Kiti 37 sunkūs nepageidaujami reiškiniai išsivystė gydymo metu ir pasireiškė 22 tiriamiesiems. Beticeliu gydomiems tiriamiesiems nenustatyta blužnies plyšimo (galima rizika) atvejų. Nustatytas vienas sunkus nepageidaujamas 3 laipsnio trombocitopenijos atvejis, o 16 trombocitopenijos atvejų buvo nesunkūs ir įvertinti kaip galimai susiję arba susiję su vaistu. Dauguma kitų reiškinių, kurie buvo priskirti prie susijusių arba galimai susijusių su vaistu, atitiko kriogeninio konservanto DMSO, kuris naudojamas gaminant beticelį, šalutinį poveikį. Prie susirūpinimą keliančių klausimų priskirtas uždelstas trombocitų prigijimas yra vienas iš nustatytų Zynteglo keliamų pavojų ir atidžiai stebimas užbaigus gydymą. Be vieno epistaksės atvejo, kitų su trombocitopenija susijusių rimtų kraujavimo reiškinių beticeliu gydytiems pacientams lig šiol nenustatyta.

Vienintelio paciento, kuris buvo gydomas Zynteglo po vaisto pateikimo rinkai, ligos eiga pasisuko palankia linkme – 27-ą dieną jam nustatytas neutrofilų prigijimas. Pacientui šiuo metu nereikia atlikti kraujo perpylimų. Atlikus išsamų kraujo tyrimą, nustatyta, kad 61-ą dieną Hb koncentracija siekė 11,2 g/dl, o trombocitų skaičius buvo stabilus ir siekė 29 000/ μ l (2021 m. balandžio 12 d. – be trombocitų prigijimo, kuris apibrėžiamas kaip stabilus trombocitų prigijimas, kai siekia > 20 000 trombocitų/ μ l)

Atlikus integracijos vietos analizes (ISA) su visais beta talasemija sergančiais tiriamaisiais, klonų dominavimo požymių ir toliau nepastebėta; per maksimalų 71,8 mėnesio trukmės tolesnio stebėjimo laikotarpį po gydymo piktybinių ligų (leukemijos, MDS, limfomos ir kt.) atvejų taip pat nenustatyta (2-ą kartą atnaujinto vertinimo protokolo duomenys).

Apskritai nėra įrodymų, kad vektoriaus integracija būtų susijusi su ŪML išsivystymu minėtais dviem ŪML atvejais. Kiti rizikos veiksniai, susiję su busulfano naudojimu atliekant mieloabliacinį kondicionavimą, su pagrindine liga ir su blogu atsaku į gydymą, galėjo paskatinti ŪML vystymąsi dviem SCD atvejais. Manoma, kad rizikos veiksnių, tiesiogiai susijusių su vaistu bb1111 (pernelyg maža HSPC dozė, palyginti mažas VKS skaičius, klinikinio poveikio nebuvimas), tikimybė taikant gydymą Zynteglo yra nedidelė ir mažai tikėtina, kad jie galėtų iš esmės paskatinti ŪML rizikos padidėjimą gydant nuo kraujo perpylimo priklausoma beta talasemija (TDT) sergančius pacientus. Su pačia transplantacijos procedūra susiję rizikos veiksniai jau buvo aptarti atliekant naudos ir rizikos vertinimą pirminės sąlyginės registracijos procedūros metu.

Abiem tiriamiesiems, kuriems po gydymo vaistu bb1111 išsivystė ŪML, buvo suleista vaisto, pagaminto iš surinktų kaulų čiulpų, kuriuose ląstelių dozė buvo mažesnė, palyginti su ląstelių dozėmis, kurios šiuo metu naudojamos atliekant Zynteglo tyrimus ir taikant gydymą po šio vaisto pateikimo rinkai (vaistas pagamintas iš aferezės būdu periferiniame kraujyje mobilizuotų ląstelių). Jeigu galima daryti prielaidą, kad proliferacinio streso lygis yra tuo didesnis, kuo mažesnė persodinamų ląstelių dozė, tai esant didesnei ląstelių dozei ir didesnei Zynteglo gydomų pacientų organizme stabiliai prigijusių ląstelių (CD34hi/+) procentinei daliai, kaulų čiulpams tenkančio papildomo proliferacinio streso rizika yra mažesnė, nei dviejų SCD sirgusių pacientų, kuriems išsivystė ŪML, atveju.

Galiausiai, gydymas Zynteglo tiems TDT sergantiems pacientams, kuriems iš esmės būtų galima atlikti HSCT, tačiau nėra tinkamo (giminingo) donoro, užtikrina galimybę visą gyvenimą gauti tokį gydymą atsiradus tinkamam donorui. Kadangi Zynteglo pagamintas naudojant transdukuotas autologines hematopoetines kamienines ląsteles, taikant gydymą šiuo vaistu, pacientams nereikia visą gyvenimą vartoti imunosupresantų, o tai laikoma dar vienu pranašumu prieš įprastinį gydymą persodinant alogenines hematopoetines kamienines ląsteles, ypač paaugliams.

Atsižvelgiant į tai, kad vykdomas pacientų tolesnis stebėjimas, sprendimas, kad reikėtų ilgesnį laikotarpį kas 6 mėnesius atlikti integracijos vietos analizę dėl galimo klonų dominavimo, bus įgyvendintas atliekant tolesnio stebėjimo tyrimą LTF-303, atsižvelgiant į šio tyrimo intervencinį pobūdį. Taip pat siūloma preparato charakteristikų santraukoje pateikti išsamesnę informaciją apie hematologinius tyrimus, nurodant, kad jie turėtų būti atliekami bent kartą per metus, kad būtų galima dažniau rengti su tolesniu stebėjimu susijusius vizitus.

Remiantis šios kreipimosi procedūros metu pateikta informacija, galima daryti išvadą, kad:

- atrodo, jog vektoriaus integracijos vieta VAMP4 nėra susijusi su onkogeniškumu;
- po gydymo abiem pacientams, kuriems išsivystė ŪML, nustatytos mutacijos veikiausiai yra susijusios su mieloabliaciniu kondicionavimu ir pagrindine hematologinių piktybinių ligų rizika, kuri kyla SCD sergantiems pacientams;
- SCD sergantiems pacientams kyla didesnė pradinė hematologinių piktybinių ligų rizika;
- SCD sergančių pacientų populiacija iš esmės skiriasi nuo β -talasemija (TDT) sergančių pacientų populiacijos pagal pagrindinės ligos charakteristikas ir simptomus, galimus konservatyvaus gydymo būdus ir ilgalaikes komplikacijas;
- dėl tų pačių parengiamųjų procedūrų, kurias reikia atlikti taikant gydymą Zynteglo ir vaistu bb1111, TDT ir SCD sergantiems pacientams kyla tokia pati su mieloabliaciniu gydymu siejama rizika. Į šią riziką jau buvo atsižvelgta atliekant vertinimą Zynteglo sąlyginės registracijos tikslais ir ji buvo įtraukta į šio vaisto preparato charakteristikų santrauką;
- abiem tiriamiesiems, kuriems po gydymo vaistu bb1111 išsivystė ŪML, buvo suleista vaisto, pagaminto iš surinktų kaulų čiulpų, kuriuose ląstelių dozė buvo mažesnė, palyginti su ląstelių dozėmis, kurios šiuo metu naudojamos atliekant Zynteglo tyrimus ir taikant gydymą po šio vaisto pateikimo rinkai (vaistas pagamintas iš aferezės būdu periferiniame kraujyje mobilizuotų ląstelių). Esant didesnei ląstelių dozei ir didesnei Zynteglo gydomų pacientų organizme stabiliai prigijusių ląstelių (CD34hi/+) procentinei daliai, kaulų čiulpams tenkančio papildomo proliferacinio streso rizika yra mažesnė, nei dviejų SCD sirgusių pacientų, kuriems išsivystė ŪML, atveju.

Atsižvelgdamas į visus pirmiau aptartus duomenis ir į tai, kad per 7 metų trukmės tolesnio stebėjimo laikotarpį klinikinio tyrimo TDT sergančių ir beticeliu gydytų pacientų populiacijoje nenustatyta nė vieno hematologinių piktybinių ligų atvejo, PRAC, glaudžiai bendradarbiaudamas su CAT ekspertais, priėjo prie išvados, kad Zynteglo naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet rekomendavo iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus ir rizikos valdymo planą, kad:

- jie būtų papildyti informacija apie tai, kad pacientus reikia stebėti ne tik dėl leukemijos ar limfomos, bet ir dėl mielodisplazijos;
- būtų patikslinta, jog pacientai turi būti stebimi 15 metų ir kraujo tyrimai turi būti atliekami ne rečiau kaip kartą per metus;
- pacientai būtų geriau informuojami apie mieloabliacinio kondicionavimo keliamą riziką, informaciją apie šią procedūrą pateikiant mokomojoje medžiagoje;
- juose taip pat būtų pateikta informacija apie tai, kad, atliekant duomenų registravimo tyrimą REG-501, pacientų sveikatos būklė taip pat turėtų būti tikrinama bent kartą per metus, ir kad tyrimai, kurie kas 6 mėnesius atliekami vykdant ilgalaikį tolesnio stebėjimo tyrimą LTF-303, tokiu dažnumu turėtų būti atliekami ilgiau, t. y. iki 5 metų (vėliau tokie tyrimai bus atliekami kas metus).

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Zynteglo;
- PRAC apsvarstė visus kreipimosi procedūros metu pateiktus duomenis, susijusius su klinikinio tyrimo metu dviem pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi tiriamuoju vaistu bb1111, transdukuotu naudojant tą patį lentiviruso vektorių kaip ir Zynteglo (betibeglogeną autotemcelį arba beticelį), išsivysčiusia ūmine mieloidine leukemija (ŪML), įskaitant registruotojo raštu pateiktus atsakymus. PRAC taip pat apsvarstė CAT ekspertų išreikštas nuomones;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad, remiantis išsamia turimos informacijos apie integracijos vietą, rastą vienu iš ŪML atvejų, apie kuriuos pranešta, peržiūra, nenustatyta, kad VAMP4 genas būtų susijęs su onkogeniškumu, todėl manoma, kad priežastinis onkogeninio reiškinių ryšys su lentiviruso vektoriaus integracija VAMP4 vietoje yra mažai tikėtinas;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad po gydymo antram ŪML sergančiam pacientui, kuris buvo gydomas bb1111 ir kurio leukeminėse ląstelėse nebuvo lentiviruso vektoriaus, nustatytos mutacijos veikiausiai yra susijusios su mieloabliaciniu kondicionavimu. Be to, remdamasis mokslinėmis žiniomis apie proliferacinį stresą ir jo poveikį pacientams, PRAC laikėsi nuomonės, kad suleidus pernelyg mažai ląstelių, kaulų čiulpams tekęs padidėjęs stresas ir nepakankamas klinikinis atsakas į gydymą galėjo paskatinti ŪML vystymąsi tais atvejais, apie kuriuos buvo pranešta;
- įvertinus turimus neklinikinių ir kokybės tyrimų duomenis, taip pat nenustatyta padidėjusios tumorigeninio poveikio rizikos dėl ląstelių transdukuavimo naudojant lentiviruso vektorių, kuris buvo naudojamas gaminant Zynteglo ir vaistą bb1111;
- PRAC priėjo prie išvados, kad apskritai nėra įrodymų, kad vektoriaus integracija susijusi su ŪML reiškinių, apie kuriuos pranešta vartojant vaistą bb1111, vystymusi, todėl su Zynteglo siejama ŪML rizika išlieka nepakitusi. Kaip ir kitų genų terapijos vaistų atveju, taikant gydymą Zynteglo pacientams tebekyla įterptinės onkogenezės, kaip svarbaus galimo tokio gydymo keliamo pavojaus, grėsmė, todėl PRAC rekomendavo ne rečiau kaip kartą per metus patikrinti, ar, be leukemijos arba limfomos, pacientams taip pat nesivysto mielodisplazija (be kita ko, atliekant bendrą kraujo tyrimą). Atsižvelgiant į tai, rekomenduota iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, siekiant papildyti juose pateikiamą informaciją šiuo klausimu;
- PRAC taip pat sutarė dėl pagrindinės informacijos, pateikiamos mokomojoje medžiagoje, kuri buvo pakoreguota siekiant papildyti ją informacija apie riziką, siejamą su mieloabliaciniu kondicionavimu, ir dar labiau atkreipti dėmesį į tai, kad po gydymo Zynteglo svarbu periodiškai tikrinti pacientų sveikatos būklę dėl piktybinių ligų. PRAC taip pat rekomendavo iš dalies pakeisti rizikos valdymo planą, kad į jį būtų įtrauktos šios priemonės ir būtų paaiškinta, kiek dažnai turi būti atliekama integracijos vietos analizė atliekant ilgalaikius tolesnio stebėjimo tyrimus;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Zynteglo naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti įvykdytos registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygos, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendinti preparato informacinių dokumentų pakeitimai bei kitos rizikos mažinimo priemonės.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Zynteglo registracijos pažymėjimo sąlygas.

CAT nuomonės projektas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CAT pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją ir CAT parengtą CHMP nuomonės projektą, CHMP pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Neberegistruotas vaistinis preparatas