

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifici

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fit-18 ta' Frar 2021, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-*data* dwar il-farmakovigilanza, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zynteglo għandhiex tinżamm, tiġi varjata, sospiza jew revokata.

Erba' avvenimenti li jikkonċernaw 2 każijiet ta' sindromu mijelodisplastiku (MDS) u 2 ta' lewkimja mijelojde akuta (AML) ġew irrapportati fi prova klinika fejn il-prodott mediċinali bb1111 ingħata lil pazjenti bil-marda tas-sickle cell (SCD). Miż-2 każijiet tal-MDS, wiehed ma ġiex ikkonfermat, u pazjent wiehed mexxa għal AML aktar tard bħala tali, 3 avvenimenti f'2 pazjenti ġew ivvalutati ulterjorment.

Peress li bb1111 fih l-istess vettur lentivirali bħal Zynteglo (betiblogene autotemcel jew beti-cel) kwalunkwe konkluzjoni dwar l-assoċjazzjoni bejn it-trattament b'bb1111 u l-iżvilupp ta' AML setgħu kellhom implikazzjonijiet għall-bilanċ B-R ta' Zynteglo. Zynteglo huwa approvat għat-trattament ta' talassemija dipendenti mit-trasfużjoni f'pazjenti ta' > 12-il sena b'ġenotip mhux B0/B0 u l-ebda donatur tal-HSC mqabbel disponibbli, filwaqt li bb1111 għal SCD bħalissa mhuwiex awtorizzat f'xi pajjiż.

Il-PRAC, f'kollaborazzjoni mill-qrib mal-esperti mill-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati (CAT), irreveda d-*data* kollha disponibbli rigward l-iżvilupp ta' lewkimja mijelojde akuta (AML) f'pazjenti bil-marda tas-sickle cell li seħħet bil-prodott mediċinali bb1111 li fih l-istess vettur lentivirali inkluż ukoll f'Zynteglo (betiblogene autotemcel, jew beti-cel), il-kwalità tal-prodott bb1111 mogħti lill-każijiet ta' AML/MDS, kif ukoll id-*data* dwar il-kwalità, mhux klinika u klinika / ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Zynteglo.

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-popolazzjoni tal-marda sickle cell hija tvarja b'mod sostanzjali mill-popolazzjoni tal-β-talassemija f'termini ta' karatteristiċi u sintomi tal-marda, għaziet ta' trattament konservattivi u kumplikazzjonijiet fit-tul.

Abbażi tad-*data* u l-investigazzjonijiet ipprovduti permezz ta' dan ir-riferiment, assoċjazzjoni kawżali tal-avveniment onkoġeniku mal-integrazzjoni fis-sit ta' integrazzjoni VAMP4 tal-vettur lentivirali (LVV) u r-rwol dirett tal-VAMP4 fl-iżvilupp ta' AML f'wiehed mill-każijiet ta' SCD titqies bħala improbabbli. Investigazzjoni bir-reqqa ta' rotot alternattivi possibbli ta' involviment tas-sit tal-integrazzjoni fl-iżvilupp tal-AML ġiet eskluża sa fejn dan huwa possibbli abbażi tal-għarfien u l-metodi xjentifiċi attwali.

Min-naħa l-oħra, diversi fatturi ta' riskju relatati mal-proċedura ta' trattament (kondizzjonament mijeloblattiv, HSCT) u l-prodott mediċinali (doża baxxa ta' ċelluli staminali u proġenituri ematopojetiči (HSPCs), numru ta' kopja tal-vettur (VCN) relattivament baxx) li potenzjalment isarrfu f'nuqqas ta' effett kliniku li deher, kollha setgħu kkontribwew għal stress proliferattiv fuq l-HSPCs li kollha setgħu kkontribwew għall-iżvilupp ta' AML f'żewġ każijiet irrapportati f'pazjenti b'SCD.

F'termini tal-kwalità tal-prodott bb1111 riċevut mill-pazjenti b'AML, ġew issodisfati l-ispeċifikazzjonijiet ta' rilaxx kollha.

Ġiet ivvalutata *data* minn 63 individwu f'4 studji ta' żvilupp kliniku għal Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 u 212). Id-*data* tirrifletti trattament ittollerat sew b'reazzjonijiet avversi fil-biċċa l-kbira mhux serji. Hamsin SAEs ġew irrapportati minn 29 individwu, li 13 minnhom seħħew qabel l-infużjoni tal-prodott mediċinali u kienu attribwiti għal proċeduri tal-istudju, mobilizzazzjoni u aferesi. Is-37 SAE li kien fadal irriżultaw mit-trattament u seħħew fi 22 individwu. Ma kienx hemm avvenimenti ta' ftuq tal-milsa f'individwi ttrattati b'beti-cel (riskju potenzjali). Seħħ avveniment avvers serju wiehed ta' Tromboċitopenja ta' Grad 3, 16-il avveniment ta' tromboċitopenja ma kinux serji u ġew ivvalutati bħala possibbilment relatati jew relatati. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti l-oħra attribwiti bħala relatati jew

possibbilment relatati mal-prodott mediċinali kienu konsistenti mal-effetti sekondarji tad-DMSO krijopreservattiva użata fil-beti-cel. It-trapjant tal-pjastrini imdewwem huwa ttrattat fit-tħassib dwar is-sigurtà bħala riskju identifikat għal Zynteglo u huwa mmonitorjat mill-qrib wara t-trattament. Minbarra avveniment wiehed ta' epistassi, s'issa ma seħħ l-ebda avveniment serju ieħor ta' fsada fil-kuntest ta' tromboċitopenja f'pazjenti ttrattati b'beti-cel.

L-uniku pazjent ittrattat b'Zynteglo fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq ħa kors favorevoli bit-trapjant tan-newtrofili f'Jum 27. Il-pazjent bħalissa huwa ħieles mir-rekwiżiti ta' trasfużjoni. L-għadd tad-demmi żvela li Hb b'11.2g/dl u l-pjastrini huma stabbli b'29,000 / μ l f'Jum 61 (12-Apr-2021-ebda trapjant tal-pjastrini, li huwa definit bħala sostnut $>20,000$ pti/ μ l).

L-analiżijiet tas-sit ta' integrazzjoni (ISA) li saru fl-individwi kollha b'β-talassemija baqgħu ma jidherux b'mod ċar għall-predominanza tal-klonali u ma seħħ l-ebda tumor malinn (lewkimja/MDS/linfoma jew oħrajn) fi żmien massimu ta' segwitu ta' 71.8 xhur wara t-trattament (*data* miksuba mit-tieni valutazzjoni ta' tiġdid).

B'mod ġenerali, ma hemm l-ebda evidenza li l-integrazzjoni tal-vettur hija involuta fl-iżvilupp taż-żewġ avvenimenti ta' AML. Fatturi oħra ta' riskju relatati mal-użu ta' Busulfan għall-kondizzjonament mijeloblattiv, il-marda sottostanti, kif ukoll rispons dgħajef għat-trattament setgħu kkontribwew għall-iżvilupp ta' AML f'żewġ każijiet ta' SCD. Il-fatturi ta' riskju li huma relatati direttament mal-prodott mediċinali bb1111 (doża baxxa ta' HSPC, VCN relattivament baxx, nuqqas ta' effett kliniku) huma kkunsidrati baxxi għal Zynteglo u mhumex probabbli li jikkontribwixxu b'mod sostanzjali għal żieda fir-riskju ta' AML irrapportata għall-pazjenti b'TDT. Il-fatturi ta' riskju relatati mal-proċedura ta' trapjant innifisha kienu diġà ġew ikkunsidrati fil-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji fiż-żmien tal-approvazzjoni kondizzjonali inizjali.

Iż-żewġ individwi li żviluppaw AML wara t-trattament bil-bb1111 irċewew prodott mediċinali magħmul mill-ġbir ta' ċelluli tal-mudullun b'doża baxxa ta' ċelluli meta mqabbla mad-dożi attwali użati fil-provi b'Zynteglo kif ukoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq (prodott magħmul minn ċelluli periferali mobilizzati miksuba bl-aferesi). Jekk wiehed jista' jassumi li l-grad tal-istress proliferattiv jiżdied bit-tnaqqis fid-doża taċ-ċelluli trapjantati, imbagħad minhabba d-doża oġġla taċ-ċelluli u perċentwal oġġla ta' ċelluli ta' trapjant fit-tul (CD34hi/+) riċevuti minn pazjenti ttrattati b'Zynteglo, riskju ta' stress proliferattiv addizzjonali fuq il-mudullun jitqies li huwa aktar baxx milli għaž-żewġ pazjenti b'SCD li żviluppaw AML.

Fl-aħħar nett, għall-pazjenti b'TDT, it-trattament b'Zynteglo joffri lil dawk il-pazjenti, li bħala prinċipju jkunu eliġibbli għall-HSCT, iżda li m'għandhomx donatur imqabbel (relatat), għažla ta' trattament kawżattiv b'effett mistenni tul il-ħajja. Peress li Zynteglo huwa bbażat fuq ċelluli staminali ematopojetici awtologi trasdotti, ma hija ġġustifikata l-ebda terapija soppressiva immunitarja tul il-ħajja, li hija kkunsidrata bħala vantaġġ addizzjonali fuq trattament konvenzjonali bl-allo-HSCT, b'mod partikolari fir-rigward ta' pazjenti adolexxenti.

Fid-dawl tas-segwitu tal-pazjenti, iż-żamma għal perjodu itwal ta' frekwenza ta' 6 xhur tal-ISA għal predominanza klonali possibbli hija implimentata fl-istudju ta' segwitu LTF-303, minhabba n-natura ta' intervent tal-istudju. Huwa propost ukoll li tissaħħaħ l-informazzjoni dwar l-eżami dijanjostiku ematoloġiku fl-SmPC billi jiġi ddikjarat li dan għandu jseħħ mill-inqas kull sena, sabiex ikunu permessi skedi ta' segwitu aktar frekwenti.

Abbażi tal-informazzjoni pprovduta permezz ta' dan ir-riferiment jista' jiġi konkluż li:

- Is-sit ta' inserzjoni tal-vettur VAMP4 ma jidhrix li huwa assoċjat ma' onkoġenicità
- Il-mutazzjonijiet ta' wara t-trattament identifikati fiż-żewġ pazjenti li żviluppaw AML huma l-aktar probabbli li jkunu relatati mal-kondizzjonament mijeloblattiv u ma' riskju sottostanti ta' tumor malinn ematoloġiku f'pazjenti b'SCD
- Il-popolazzjoni b'SCD għandha żieda fir-riskju tal-linja bażi għal tumuri malinni ematoloġiċi.
- Il-popolazzjoni b'SCD tvarja b'mod sostanzjali mill-popolazzjoni b'β-talassemija (TDT) f'termini ta' karatteristiċi u sintomi tal-marda sottostanti, għażliet ta' trattament konservattivi u kumplikazzjonijiet fit-tul
- Il-popolazzjoni b'TDT u l-popolazzjoni b'SCD għandhom l-istess r-riskju assoċjat mat-trattament mijeloblattiv minhabba l-istess rekwiżiti ta' prekondizzjonament għal Zynteglo bħal dawk għal bb1111. Dan ir-riskju diġà gie kkunsidrat waqt il-valutazzjoni tal-awtorizzazzjoni kondizzjonali għat-tqegħid fis-suq (CMA) ta' Zynteglo u huwa kopert fl-SmPC.
- Iż-żewġ individwi li żviluppaw AML wara t-trattament bil-bb1111 irċewew prodott mediċinali magħmul mill-ġbir ta' ċelluli tal-mudullun b'doża baxxa ta' ċelluli meta mqabbla mad-dożi attwali użati fil-provi b'Zynteglo kif ukoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq (prodott magħmul minn ċelluli periferali mobilizzati miksuba bl-aferesi). Minhabba d-doża ogħla taċ-ċelluli u l-percentwal ogħla ta' ċelluli ta' trapjant fit-tul (CD34hi/+) li rċewew il-pazjenti ttrattati b'Zynteglo, riskju ta' stress proliferattiv addizzjonali fuq il-mudullun jitqies li huwa aktar baxx milli għaž-żewġ pazjenti b'SCD li żviluppaw AML.

Filwaqt li kkunsidra d-*data* kollha diskussa hawn fuq u li ma seħh l-ebda każ ta' tumor malinn ematoloġiku fil-prova klinika, fil-popolazzjoni b'TDT b'beti-cel fuq perjodu ta' segwitu ta' 7 snin, il-PRAC, f'kollaborazzjoni mill-qrib mal-esperti mis-CAT, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Zynteglo jibqa' pożittiv iżda rrakkomanda emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u pjan ta' ġestjoni tar-riskju biex

- iżid li l-pazjenti għandhom ukoll jiġu mmonitorjati għal mijelodisplażja minbarra l-lewkimja jew il-linfoma,
- jiċċara li l-monitoraġġ tal-pazjenti għandu jseħh tal-inqas darba fis-sena fuq perjodu ta' 15-il sena
- jinforma aħjar lill-pazjenti dwar ir-riskji tal-kondizzjonament mijeloblattiv permezz tal-materjal edukattiv
- jirrifletti wkoll li l-monitoraġġ tal-pazjenti għandu jseħh mill-inqas kull sena wkoll fl-istudju tar-registru REG-501 u jestendi l-monitoraġġ ta' kull 6 xhur fl-istudju ta' segwitu fit-tul LTF-303 sa 5 snin, (wara dan il-monitoraġġ se jitwettaq fuq bażi annwali).

Ragunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-*data* ta' farmakovigilanza għal Zynteglo.
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-*data* ppreżentata matul ir-riferiment, rigward l-iżvilupp tal-lewkimja mijeloidje akuta (AML) fi prova klinika f'żewġ pazjenti bil-marda tas-sickle cell ittrattati bil-prodott mediċinali investigattiv bb1111 trasdott bl-istess vettur lentivirali bħal Zynteglo (betiblogene autotemcel, jew beti-cel), inkluż ir-risponsi ppreżentati mid-detentur tal-

awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub. Il-PRAC ikkunsidra wkoll il-fehmiet espressi mill-esperti tas-CAT.

- Il-PRAC innota li abbażi tar-rieżami estensiv tal-informazzjoni disponibbli dwar is-sit ta' integrazzjoni li jinsab f'wieħed mill-każijiet irrapportati ta' AML, il-ġene VAMP4 mhuwiex magħruf li huwa assoċjat ma' onkoġenicità, għalhekk assoċjazzjoni kawżali tal-avveniment onkoġeniku mal-integrazzjoni tal-vettur lentivirali fis-sit ta' VAMP4 titqies bħala improbabbli.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li mutazzjonijiet ta' wara t-trattament osservati fit-tieni pazjent b'AML ittrattat b'bb1111 li fih iċ-ċelluli lewkimiċi ma kienx fihom il-vettur lentivirali, huma x'aktarx relatati mal-kondizzjonament mijeloblattiv. Il-PRAC ikkunsidra wkoll abbażi tal-għarfien xjentifiku dwar l-istress proliferattiv u l-impatt tiegħu fuq pazjenti li žiedu l-istress tal-mudullun minħabba n-numru baxx ta' ċelluli mogħtija u n-nuqqas ta' rispons kliniku setgħu kkontribwew għall-iżvilupp ta' AML fil-każijiet irrapportati.
- *Data* mhux klinika u ta' kwalità disponibbli lanqas ma indikat žieda fir-riskju tumorigeniku permezz tat-trasduzzjoni taċ-ċelluli bil-vettur lentivirali użat f'Zynteglo u bb111.
- Il-PRAC ikkonkluda li b'mod ġenerali, ma hemm l-ebda evidenza li l-integrazzjoni tal-vettur hija involuta fl-iżvilupp tal-avvenimenti ta' AML irrapportati bil-bb1111 u għalhekk, ir-riskju ta' AML assoċjat ma' Zynteglo jibqa' l-istess. Bħal fil-każ ta' terapiji oħrajn tal-ġeni, l-onkoġenesi inserzjonali tibqa' riskju potenzjali importanti wkoll għal Zynteglo u l-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tal-inqas kull sena wkoll għall-mijelodisplażja flimkien mal-lewkimja jew il-linfoma (inkluż għadd shiħ tad-demm). L-emendi biex tissaħħaħ l-informazzjoni dwar il-prodott f'dan ir-rigward ġew rakkomandati kif xieraq.
- Il-PRAC qabel ukoll dwar messaġġi ewlenin riveduti għall-materjali edukattivi biex tissaħħaħ l-informazzjoni dwar ir-riskji assoċjati mal-kondizzjonament mijeloblattiv u jiġi enfasizzat aktar il-monitoraġġ perġodiku tal-pazjenti għal tumuri malinni wara t-trattament b'Zynteglo. Il-PRAC irrakkomanda wkoll emendi għall-pjan ta' ġestjoni tar-riskju sabiex jirriflettu dawn il-miżuri u jiċċaraw il-frekwenzi għall-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni fi studji ta' segwitu fit-tul.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zynteglo jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri oħra ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Zynteglo.

Abbozz ta' opinjoni tas-CAT

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CAT jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-abbozz ta' opinjoni tas-CHMP ippreparat mis-CAT, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.