IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un pamatojoties uz farmakovigilances datiem, Eiropas Komisija 2021. gada 18. februārī lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par *Zynteglo* reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Klīniskajā pētījumā, ievadot *bb1111* pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību (SŠS), ziņoja par četriem gadījumiem, kas saistīti ar diviem mielodisplastiskā sindroma (MDS) un diviem akūtas mieloīdas leikēmijas (AML) gadījumiem. No diviem MDS gadījumiem viens netika apstiprināts, un vienam pacientam slimība progresēja līdz AML. Papildus izvērtēja trīs gadījumus diviem pacientiem.

Tā kā *bb1111* satur to pašu lentivīrusa vektoru kā *Zynteglo* (betiblogēna autotemcelu jeb beti-celu), jebkādi secinājumi par saistību starp ārstēšanu ar *bb1111* un AML attīstību varētu ietekmēt *Zynteglo* ieguvumu un risku līdzsvaru. *Zynteglo* ir apstiprinātas zāles ar asins pārliešanu saistītas talasēmijas ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma ar ne-β0/β0-genotipu un kuriem nav pieejams piemērots hematopoiētisko cilmes šūnu (HCŠ) donors, bet *bb1111* pašlaik nav reģistrētas nevienā valstī SŠS ārstēšanai.

PRAC ciešā sadarbībā ar Uzlaboto terapiju komitejas (*CAT*) ekspertiem pārskatīja visus pieejamos datus par akūtas mieloīdās leikēmijas (AML) attīstību sirpjveida šūnu slimības pacientiem, kas notika, izmantojot *bb1111*, kuras satur to pašu lentivīrusa vektoru, kas iekļauts arī *Zynteglo* (betiblogēna autotemcela jeb beti-cela) sastāvā, un AML/MDS gadījumos ievadīto *bb1111* zāļu kvalitāti, kā arī kvalitātes, neklīniskos un klīniskos/pēcreģistrācijas datus par *Zynteglo*.

***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Sirpjveida šūnu slimību populācija būtiski atšķiras no β-talasēmijas populācijas slimības īpašību un simptomu, konservatīvu ārstēšanas iespēju un ilgtermiņa komplikāciju ziņā.

Pamatojoties uz šajā pārvērtēšanas procedūrā iesniegtajiem datiem un izmeklēšanām, uzskata, ka cēloņsakarība starp onkogēno saslimšanu un lentivīrusa vektora (LVV) integrāciju integrācijas vietā, un VAMP4 (ar vezikulu asociētā membrānas proteīna 4) tiešo funkciju AML attīstībā vienā no SŠS gadījumiem ir maz ticama. Pamatojoties uz pašreizējām zinātniskajām zināšanām un metodēm, tika izslēgta rūpīgas izpētes veikšanas iespēja par alternatīviem veidiem integrācijas vietas iesaistīšanai AML attīstībā.

No otras puses, vairāki ar ārstēšanas procedūru saistīti riska faktori (mieloablatīva kondicionēšana, hematopoiētisko cilmes šūnu transplantācija, HCŠT) un zāles (hematopoiētisko cilmes un progenitoru šūnu (HCPŠ) zema deva, relatīvi mazs vektora kopiju skaits (VKS)), domājams, ir sekmējuši proliferatīvo stresu uz HCPŠ, kas, iespējams, ir veicinājis AML attīstību divos ziņotajos gadījumos SŠS pacientiem.

Attiecībā uz kvalitāti zālēm *bb1111*, ko saņēma AML pacienti, tika ievērotas visas normatīvās prasības attiecībā uz zāļu izlaidi.

Tika novērtēti dati no 63 pētāmajām personām četros klīniskās izstrādes pētījumos ar *Zynteglo* (HGB-204, HGB-205, HGB-207 un 212). Dati atspoguļo labi panesamu ārstēšanu, kurai lielākoties nav nopietnu nevēlamu blakusparādību. No 29 pacientiem tika saņemtas ziņas par 50 nopietnām blakusparādībām, no kurām 13 blakusparādības bija radušās pirms zāļu infūzijas un tika attiecinātas uz pētījuma procedūrām, mobilizāciju un aferēzi. Ārstēšanas laikā bija radušās atlikušās 37 nevēlamās blakusparādības, ko novēroja 22 pacientiem. Ar beti-celu ārstētajiem pacientiem nebija liesas plīsuma gadījumu (kas ir potenciāls risks). Tika novērota viena nopietna trešās pakāpes trombocitopēnijas blakusparādība, 16 trombocitopēnijas notikumi nebija nopietni, un tos vērtēja kā potenciāli saistītus vai

Zāles vairs nav reģistrētas

saistītus ar zālēm. Lielākā daļa citu blakusparādību, ko saistīja vai potenciāli saistīja ar zālēm, atbilda beti-cela ražošanā izmantoto dimetilsulfoksīda kriokonservantu blakusparādībām. Kavēta trombocītu iedzīvošanās ir ietverta drošuma problēmās kā identificēts *Zynteglo* risks, un pēc ārstēšanas to rūpīgi novēro. Papildus vienam epistakses gadījumam līdz šim nav bijuši citi nopietni ar trombocitopēniju saistīti asiņošanas notikumi pacientiem, kurus ārstēja ar beti-celu.

Vienīgajam pacientam, kuru ārstēja ar *Zynteglo* pēcreģistrācijas periodā, bija labvēlīgs kurss ar neitrofilu iedzīvošanos 27. dienā. Pacientam pašlaik nav jāveic asins pārliešana. Asinsainā konstatēja Hb 11,2 g/dl, un trombocītu skaits 61. dienā bija stabils 29 000/µl (2021. gada 12. aprīlī nebija trombocītu iedzīvošanās, ko definē kā ilgstošu > 20 000 punkti/µl).

Integrācijas vietu analīzes (IVA), kas veiktas visām β-talasēmijas pētāmajām personām, joprojām bija neskaidras attiecībā uz klonu dominējošo stāvokli, un maksimāli 71,8 mēnešu laikā pēc ārstēšanas (dati iegūti no 2. atjaunojuma novērtējuma) netika novēroti ļaundabīgi audzēji (leikēmija/MDS/limfoma vai citi).

Kopumā nav pierādījumu, ka vektoru integrācija ir iesaistīta abu AML notikumu attīstībā. Citi riska faktori, kas saistīti ar busulfāna izmantošanu mieloablatīvajā kondicionēšanā, pamatslimība, kā arī slikta atbildes reakcija uz ārstēšanu varētu būt sekmējušas AML attīstību divos SŠS gadījumos. Riska faktorus, kas ir tieši saistīti ar zālēm *bb1111* (zemu HCPŠ devu, relatīvi zemu VKS, klīniskā efekta trūkumu), uzskata par zemiem *Zynteglo* gadījumā, un ir maz ticams, ka tie būtiski palielina AML risku, par ko ziņots TDT pacientiem. Ar pašu transplantācijas procedūru saistītos riska faktorus jau ņēma vērā ieguvumu un riska novērtējumā sākotnējās reģistrācijas ar nosacījumiem laikā.

Abas pētāmās personas, kurām pēc ārstēšanas ar *bb1111* attīstījās AML, saņēma zāles, kas pagatavotas no paņemtām kaulu smadzenēm un kam bija maza šūnu deva, salīdzinot ar pašreizējām *Zynteglo* pētījumos un pēcreģistrācijas periodā lietotajām devām (zālēm, kas pagatavotas no perifērām mobilizētām šūnām, kuras iegūtas aferēzes laikā). Ja var pieņemt, ka, samazinoties transplantēto šūnu devai, proliferatīvā stresa līmenis paaugstinās, tad sakarā ar lielāku šūnu devu un lielāku ilgtermiņa endogēno šūnu īpatsvaru (CD34hi/+), ko saņēma ar *Zynteglo* ārstētie pacienti, uzskata, ka papildu proliferatīvā stresa risks kaulu smadzenēs ir mazāks nekā diviem SŠS pacientiem, kuriem attīstījās AML.

Visbeidzot, ārstēšanu ar *Zynteglo* piedāvā tiem TDT pacientiem, kuriem galvenokārt ir piemērota HCŠT, bet kuriem nav piemērota (atbilstoša) donora – cēloniskas ārstēšanas iespējas ar paredzamu ietekmi mūža garumā. Tā kā *Zynteglo* pamatā ir transducētas autologas asinsrades cilmes šūnas, nav nepieciešama mūžilga imūnsupresīva terapija, ko uzskata par papildu priekšrocību salīdzinājumā ar tradicionālu alo-HCŠT terapiju, jo īpaši pusaudžiem.

Attiecībā uz vērā pacientu turpmāko uzraudzību novērošanas pētījumā LTF-303 ir ieviesta iespēja ilgāk saglabāt IVA sešu mēnešu biežumu iespējamai klonu dominancei, ņemot vērā pētījuma invazīvo raksturu. Zāļu aprakstā papildus ir ierosināts uzlabot informāciju par hematoloģisko apsekošanu, norādot, ka tā jāveic vismaz reizi gadā, lai varētu izmantot biežākus apsekošanas grafikus.

Pamatojoties uz šajā pārvērtēšanas procedūrā sniegto informāciju, var secināt, ka:

- vektora ievietošanas vieta VAMP4, domājams, nav saistīta ar onkogenitāti;
- pēc ārstēšanas konstatētās mutācijas abiem pacientiem, kuriem attīstījās AML, visticamāk, ir saistītas ar mieloablatīvo kondicionēšanas terapiju un hematoloģiska ļaundabīgā audzēja pamatrisku pacientiem ar SŠS;
- SŠS populācijā ir paaugstināts sākotnējais hematoloģisku ļaundabīgu audzēju risks;
- SŠS populācija būtiski atšķiras no β-talasēmijas (TDT) populācijas pamatslimības pazīmju un simptomu, konservatīvu ārstēšanas iespēju un ilgtermiņa komplikāciju ziņā;

Zāles vairs nav reģistrētas

- TDT populācijai un SŠS populācijai pastāv risks saistībā ar mieloablatīvo terapiju, jo attiecībā uz *Zynteglo* piemēro tādas pašas prekondicionēšanas terapijas prasības kā uz *bb1111*. Šo risku jau izvērtēja *Zynteglo* reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem novērtējumā, un tas ir iekļauts zāļu aprakstā;
- abas pētāmās personas, kurām pēc ārstēšanas ar *bb1111* attīstījās AML, saņēma zāles, kas pagatavotas no kaulu smadzenēm un kam bija maza šūnu deva, salīdzinot ar pašreizējām *Zynteglo* pētījumos un pēcreģistrācijas periodā lietotajām devām (zālēm, kas pagatavotas no perifērām mobilizētām šūnām, kuras iegūtas aferēzes laikā). Ņemot vērā lielāku šūnu devu un lielāku ilgtermiņa endogēno šūnu (CD34hi/+) procentuālo daudzumu, ko saņēma ar *Zynteglo* ārstētie pacienti, papildu proliferatīvā stresa risku kaulu smadzenēs uzskata par mazāku nekā diviem SŠS pacientiem, kuriem attīstījās AML.

Ņemot vērā visus iepriekš apspriestos datus un to, ka klīniskā pētījuma TDT populācijā, kurus ārstēja ar beti-celu, septiņu gadu novērošanas periodā nebija neviena hematoloģiska ļaundabīga audzēja gadījuma, *PRAC* ciešā sadarbībā ar *CAT* ekspertiem secināja, ka *Zynteglo* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, bet ieteica veikt izmaiņas zāļu aprakstā un riska pārvaldības plānā, lai:

- pievienotu, ka papildus leikozei vai limfomai ir jānovēro arī mielodisplāzija pacientiem;
- precizētu, ka pacientu novērošana jāveic vismaz reizi gadā 15 gadu periodā;
- ar izglītojošo materiālu labāk informētu pacientus par mieloablatīvās kondicionēšanas terapijas riskiem;
- atspoguļotu arī to, ka pacientu novērošana ir jāveic vismaz reizi gadā arī reģistra pētījumā REG-501 un jāpagarina sešu mēnešu novērošanas periods ilgtermiņa novērošanas pētījumā LTF-303 līdz pieciem gadiem (pēc tam novērošanu veicot reizi gadā).

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par *Zynteglo*.;
- *PRAC* izskatīja visus pārskatīšanas procedūras laikā iesniegtos datus par akūtas mieloīdas leikēmijas (AML) attīstību klīniskajā pētījumā ar diviem sirpjveida šūnu slimības pacientiem, kuri ārstēti ar pētāmajām zālēm *bb1111*, kas transducētas ar to pašu lentivīrusa vektoru kā *Zynteglo* (betiblogēna autotemcelā jeb beti-celā), tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegtās atbildes. *PRAC* ņēma vērā arī *CAT* ekspertu paustos viedokļus;
- *PRAC* norādīja, ka, pamatojoties uz pieejamās informācijas par integrācijas vietu, kas konstatēta vienā no ziņotajiem AML gadījumiem, plašu pārskatīšanu, nav zināms, ka VMP4 gēns ir saistīts ar onkogenitāti, tāpēc uzskata, ka onkogēnā notikuma cēloņsakarība ar lentivīrusa vektora integrāciju VMP4 vietā ir maz ticama;
- *PRAC* arī secināja, ka mutācijas pēc ārstēšanas, kas atklātas ar *bb1111* ārstētam otrajam AML pacientam, kuram leikēmijas šūnas nesatur lentivīrusa vektoru, visticamāk, ir saistītas ar mieloablatīvo kondicionēšanu. Pamatojoties uz zinātniskajām zināšanām par proliferatīvo stresu un tā ietekmi uz pacientiem, *PRAC* arī uzskatīja, ka kaulu smadzeņu stresa pastiprināšanās, ko izraisa zems ievadīto šūnu skaits, un klīniskās reakcijas trūkums varētu būt veicinājis AML attīstību ziņotajos gadījumos;

Zāles vairs nav reģistrētas

- pieejamie neklīniskie un kvalitātes dati arī nenorādīja uz paaugstinātu tumorogēno risku, kas rastos, ja tiktu transducētas šūnas ar *Zynteglo* un *bb1111* izmantoto lentivīrusa vektoru;
- *PRAC* secināja, ka kopumā nav pierādījumu, ka vektoru integrācija ir iesaistīta sakarā ar *bb1111*ziņoto AML notikumu attīstībā, un tādējādi ar *Zynteglo* saistītais AML risks paliek nemainīgs. Tāpat kā citu gēnu terapijas veidu gadījumā, insercijas onkoģenēze joprojām ir svarīgs potenciālais risks arī *Zynteglo* gadījumā, un *PRAC* ieteica vismaz reizi gadā papildus leikēmijai vai limfomai novērot pacientus arī attiecībā uz mielodisplāziju (tostarp ar pilnu asinsainu). Šajā sakarībā tika ieteikti grozījumi zāļu apraksta uzlabošanai;
- *PRAC* arī piekrita pārskatīt galvenos ziņojumus par izglītojošajiem materiāliem, lai uzlabotu informāciju par riskiem saistībā ar mieloablatīvo kondicionēšanu un uzsvērtu, ka pēc ārstēšanas ar *Zynteglo* periodiski jānovēro ļaundabīgo audzēju gadījumi. *PRAC* arī ieteica grozījumus riska pārvaldības plānā, lai atspoguļotu šos pasākumus un precizētu integrēšanas vietas analīzes biežumu ilgtermiņa apsekošanas pētījumos.

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka *Zynteglo* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek ievēroti saskaņotie reģistrācijas apliecības nosacījumi un saskaņotie zāļu apraksta grozījumi, kā arī citi riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Zynteglo* reģistrācijas apliecības noteikumos.

***CAT* atzinuma projekts**

Izskatījusi *PRAC* ieteikumu, *CAT* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

***CHMP* atzinums**

Izskatījusi *PRAC* ieteikumu un *CHMP* atzinuma projektu, ko sagatavoja *CAT*, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Zāles vairs nav reģistrētas