

Nr. înregistrare: 289/10.04.2023

Notificare privind eliberarea controlată în mediul înconjurător a organismelor modificate genetic în România

## **INFORMAȚII PENTRU PUBLICUL LARG**

### **Studiu clinic**

CA089-1043 Un studiu randomizat, deschis, de fază 3 pentru compararea eficacității și siguranței idecabtagene vicleucel asociat la terapia de întreținere cu lenalidomidă versus administrarea exclusivă a terapiei de întreținere cu lenalidomidă la participanți adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat care prezintă răspuns suboptim după transplantul autolog de celule stem (KarMMa-9)

**Abrevieri:**

ASCT: transplant autolog de celule stem

BCMA: antigen de maturare a celulelor B

CAR: receptor chimeric pentru antigen

CR: răspuns complet

HIV: virusul imunodeficienței umane

GMO: organism modificat genetic

Ide-cel: idecabtagene vicleucel

IV: intravenos

LVV: vector lentiviral

LEN: lenalidomidă

MM: mielom multiplu

NDMM: mielom multiplu nou diagnosticat

SFP: supraviețuire fără progresie

RCL: lentivirus care se poate replica

SG: supraviețuire generală

SIN: auto-inactivare

SOC: standard de îngrijire

## **I. O descriere în termeni accesibili a organismelor modificate genetic, care constituie subiectul notificării**

Celgene dezvoltă ide-cel, un produs medicinal creat din propriile celule albe ale pacientului; celulele sunt modificate genetic pentru a recunoaște și a ataca celulele mielomului multiplu. Celulele T umane autologe sunt modificate cu un vector lentiviral (LVV). Vectorul codează un receptor chimeric pentru antigen (CAR) direcționat împotriva antigenului de maturare a celulelor B (BCMA)-02 care recunoaște celulele canceroase care exprimă BCMA02.

Celulele autologe sunt recoltate de la pacienți printr-o procedură numită leucafereză, modificate cu LVV pentru a exprima CAR anti-BCMA și administrate pacientului prin perfuzie intravenoasă pentru a ținti terapeutic BCMA specific tumoral.

Produsul ide-cel este dezvoltat pentru tratamentul mielomului multiplu. Mielomul multiplu este un tip de cancer care se formează într-un tip de celule albe. Produsul ide-cel va fi administrat la pacienți prin perfuzie intravenoasă. Forma sa farmaceutică este dispersie pentru perfuzie.

## **II. Natura și scopul introducerii sau utilizării produselor comerciale vizate**

Ca parte din dezvoltarea sa pentru tratarea pacienților cu mielom multiplu, ide-cel va fi administrat la pacienți în timpul unui studiu clinic cu un grad înalt de control, numit: “Un studiu randomizat, deschis, de fază 3 pentru compararea eficacității și siguranței idecabtagene vicleucel asociat la terapia de întreținere cu lenalidomidă versus administrarea exclusivă a terapiei de întreținere cu lenalidomidă la participanți adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat care prezintă răspuns suboptim după transplantul autolog de celule stem (KarMMa-9).”

Obiectivul acestui studiu de fază 3 este de a compara eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea ide-cel asociat la terapia de întreținere cu lenalidomidă versus administrarea exclusivă a terapiei de întreținere cu lenalidomidă la participanți adulți cu NDMM care prezintă răspuns suboptim după ASCT. Se vor înrola aproximativ 618 de pacienți în câteva centre de studii investigaționale în câteva țări, inclusiv Japonia, Coreea, Israel, Australia, Statele Unite, Canada, Marea Britanie și Uniunea Europeană (Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Norvegia, Polonia, România, Spania).

Ide-cel va fi administrat intravenos în monoterapie la subiecții din studiu de către personal instruit în locuri special amenajate dintr-un spital sau clinică. Subiecții vor fi urmăriți apoi pentru evaluarea siguranței și eficacității pentru o perioadă de aproximativ 5 ani după randomizarea ultimului pacient. În plus, se vor urmări statusul de supraviețuire, siguranța vectorului retroviral și toxicitatea pe termen lung în continuare timp de până la 15 ani după efectuarea perfuziilor cu ide-cel în cadrul unui protocol separat LTFU protocol (GC-LTFU-001), conform ghidurilor autorităților de sănătate.

### III. Prezentarea cadrului în care se desfășoară cercetarea/dezvoltarea

Mielomul multiplu (MM) reprezintă ~14% dintre malignitățile hematologice la nivel mondial. Numărul pacienților cu MM este în creștere din cauza îmbătrânirii demografice și din cauza faptului că un număr mai mare de pacienți au o speranță mai mare de viață datorită terapiilor moderne împotriva mielomului. În ciuda progreselor constante în domeniul tratamentului NDMM, un segment semnificativ clinic de pacienți care nu ating un răspuns complet după transplantul autolog de celule stem (ASCT) prezintă un risc mai mare de progresie sau deces în comparație cu aceia care ating CR sau mai bine.

În prezent, lenalidomida (LEN) post ASCT, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, constituie singurul standard de tratament aprobat pentru terapia de întreținere cu aprobare globală de reglementare. În timp ce întreținerea cu LEN a demonstrat SFP (supraviețuire fără progresie) și SG (supraviețuire generală) superioare față de observație sau tratament cu placebo după ASCT, magnitudinea beneficiilor este totuși diferită la pacienții care ating răspuns profund după ASCT în comparație cu cei care nu ating. Acest lucru subliniază necesitatea noilor abordări terapeutice post ASCT direcționate către un răspuns mai profund la pacienții cu un răspuns suboptim, care reprezintă o populație cu un risc clinic ridicat și care prezintă nevoi medicale neîmplinite. Mai mult, se cunoaște că LEN inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor hematopoietice tumorale, precum MM. S-a demonstrat că LEN are câteva proprietăți care potențează celulele imune și care ajută tratamentul. Prin urmare, imunoterapiile care țintesc celulele T, precum celulele CAR-T, pot constitui o strategie corespunzătoare de consolidare pe lângă tratamentul de întreținere cu LEN post ASCT.

Un model preclinic diferit care utilizează celule CAR-T împotriva BCMA02 indică faptul că celulele T receptoare anti-BCMA02 care operează împotriva MM pot fi potențate în prezența LEN. Studiile non-clinice cu ide-cel au constituit o bază solidă pentru utilizarea acestui produs în malignitățile BCMA+ și sprijină profilul favorabil de siguranță al ide-cel. Într-adevăr, o eliminare rapidă a tumorii și o supraviețuire superioară au fost atinse după o singură doză de ide-cel în modelele BCMA cu densitate mare și mică, indicând faptul că ide-cel este eficient în eliminarea tumorilor sistemice și subcutanate și a celulelor tumorale care exprimă niveluri înalte și reduse de BCMA.

Mai mult, evaluarea ide-cel în studiul pivotal de fază 2 BB2121-MM-001 la participanți cu RRMM a demonstrat că răspunsul a fost optim atunci când încărcătura tumorală a fost minimă, sugerând faptul că activitatea ide-cel va beneficia în continuare mediul post ASCT prin care se îndepărtează o cantitate cât mai mare de țesut tumoral înainte de terapia cu celule CAR T.

#### **IV. Posibilele beneficii ale eliberării controlate intenționate**

Ide-cel conține celule T umane autologe introduse *ex vivo* cu CAR LVV anti-BCMA02, care duce la integrarea genei artificiale CAR specifică BCMA02 în genomul gazdă, care are ca rezultat expresia CAR anti-BCMA02 pe suprafața celulei T.

Scopul acestei strategii este de a servi ca abordare terapeutică pentru pacienții cu mielom multiplu care va induce recunoașterea și se va lega de celulele BCMA02+ care duce la liza celulelor care exprimă BCMA02, inclusiv celule maligne.

#### **V. Evaluarea posibilelor riscuri asupra sănătății oamenilor și asupra mediului din cauza introducerii intenționate sau amplasării pe piață**

##### Posibile riscuri asupra sănătății umane

GMO nu vor fi eliberate în mediul înconjurător și vor fi administrate pacienților cu mielom multiplu. Celulele T modificate genetic nu pot supraviețui, persista sau replica în afara organismului uman și nu sunt patogene sau dăunătoare.

În ce privește posibilul risc teoretic al producerii lentivirusului care se poate replica(RCL), LVV nu se poate replica în celule umane, absența RCL a fost testată și confirmată pe parcursul întregului proces de producție iar pacienții HIV pozitivi sunt excluși din studiul clinic. Din acest motiv, riscul este foarte scăzut.

În ce privește riscul posibil al oncogenezei inserționale, LVV este conceput pentru a evita acest risc.

Nu s-au raportat probleme legate de siguranță pe durata dezvoltării clinice și non-clinice a ide-cel. Este planificată o monitorizare a siguranței ca parte din acest studiu clinic pentru a controla orice riscuri posibile.

##### Posibilele riscuri asupra mediului

Nu este anticipat un impact asupra mediului în urma administrării de ide-cel la pacienții din studiu. Ide-cel este pus la dispoziție centrului de studiu pentru perfuzia intravenoasă a pacienților. Astfel, eliberarea celulelor autologe T introduse se limitează la administrarea la pacienți într-un spital și posibilitatea de a ajunge în mediul înconjurător este neglijabilă. În plus, aceste celule au cerințe stringente de nutriție și metabolice pentru a supraviețui și, astfel, nu sunt viabile pentru a supraviețui în mediul înconjurător.

Nu se anticipează interacțiuni între ide-cel și alte organisme (animale, plante) din mediul înconjurător. Posibilele interacțiuni cu alte organisme străine, precum virusul HIV (care ar putea duce la recombinarea *in vivo* care duce la formarea de RCL) sunt extrem de scăzute, așa cum s-a explicat mai sus. Nu s-a raportat fenomenul de shedding al LVV utilizat în producerea de ide-cel. Administrarea de ide-cel la persoanele imunocompetente duce la respingerea produsului.

## **VI. Măsurile de limitare a posibilelor riscuri, măsurile de control și monitorizare a introducerii controlate.**

### Măsuri de limitare a posibilelor riscuri ale GMO

Conform descrierii de mai sus, posibilele riscuri asupra sănătății oamenilor și asupra mediului înconjurător care rezultă din introducerea controlată a ide-cel în studiul clinic propus sunt minime. Ide-cel va fi administrat la pacienți în studiul clinic și nu va fi eliberat în mediul înconjurător. Pacienții vor fi monitorizați pe durata studiului clinic și timp de până la 15 ani după perfuzia ide-cel. Cantitatea de GMO care va veni în contact cu mediul înconjurător este neglijabilă; în plus, GMO-ul nu este viabil în mediul extern din cauza unor cerințe stringente nutriționale și metabolice pentru supraviețuire.

### Tratarea reziduurilor

Reziduurile generate de pe urma tratamentului pacienților cu ide-cel sunt minime și constau în principal în celule reziduale rămase în ambalaj, în tampoanele utilizate pentru perfuzie, și în materialele utilizate în procesul de pregătire și administrare.

Toate reziduurile sunt distruse în conformitate cu procedurile de eliminare a substanțelor cu risc biologic din spital după dezinfecție. Având în vedere că reziduurile generate de prelevarea de probe de la pacient nu vor implica riscuri suplimentare, nu se vor lua măsuri suplimentare în comparație cu probele prelevate de la orice alt pacient și vor fi eliminate ca deșuri biologice de spital.

### Situații de urgență

În cazul unor scăpări neanticipate, există proceduri standard în cadrul spitalelor pentru tratarea deșeurilor cu risc biologic. Ide-cel nu poate supraviețui în mediul înconjurător în afara organismului pacientului și nu este posibil să se răspândească în mediul înconjurător. Având în vedere că LVV este integrat în genomul celulelor și se degradează rapid în mediul înconjurător, fenomenul de shedding al LVV în mediul înconjurător nu este posibil.

În cazul scurgerilor accidentale, se efectuează decontaminare în conformitate cu procedurile spitalicești de gestionare a scurgerilor de substanțe cu risc biologic. Echipa din studiu implicată în administrarea medicamentului va fi instruită în ce privește cerințele studiului și procedurile spitalului.

În locul administrării de ide-cel, nu vor exista plante, animale sau sol. Administrarea accidentală a produsului GMO la persoane imunocompetente duce la respingerea celulelor GMO.

## **VII. Informații despre introducerile anterioare ale GMO-urilor:**

Ide-cel a fost utilizat anterior în cadrul a 4 studii clinice în câteva țări la nivel mondial. În plus, un produs medical similar, numit *Abecma*®, este aprobat în UE și nu există nici un impact advers asupra sănătății oamenilor și asupra mediului de la inaugurarea acestuia. Nu există date relevante aplicabile în ce privește posibilul impact asupra mediului din introducerilor anterioare ale ide-cel.

## VIII. Bibliografie

Abecma (Idecabtagene vicleucel). Summary of Product Characteristics. Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company; 2021. Available at:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf).

Bruno B, Wasch R, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network Perspective on CAR TCell Therapies for multiple myeloma. *Haematologica* 2021;106:2054-65.

Challita, P.M., Skelton, D., el-Khoueiry, A., Yu, X.J., Weinberg, K., and Kohn, D.B. (1995). Multiple modifications in cis elements of the long terminal repeat of retroviral vectors lead to increased expression and decreased DNA methylation in embryonic carcinoma cells. *J Virol* 69, 748-755.

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published erratum appears in *Ann Oncol* 2022;33:117]. *Ann Oncol* 2021;32:309-22

Maldarelli, F., Martin, M.A., and Strebel, K. (1991). Identification of posttranscriptionally active inhibitory sequences in human immunodeficiency virus type 1 RNA: novel level of gene regulation. *J Virol* 65, 5732-5743.

Malim, M.H., Hauber, J., Fenrick, R., and Cullen, B.R. (1988). Immunodeficiency virus rev trans-activator modulates the expression of the viral regulatory genes. *Nature* 335, 181-183.

Milone, M.C., Fish, J.D., Carpenito, C., Carroll, R.G., Binder, G.K., Teachey, D., Samanta, M., Lakhali, M., Gloss, B., Danet-Desnoyers, G., et al. (2009). Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. *Mol Ther* 17, 1453-1464.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma Version 1.2023. 2022 Sep 14; National Comprehensive Cancer Network. Available from:

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).

Shah GL, Assal A, Hau M, et al. Depth and timing of improvement of response for multiple myeloma patients on lenalidomide maintenance after autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23: S271–S272

Shah N, Munshi NC, Berdeja JG, et al. Baseline correlates of complete response to iclecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: subanalysis of the KarMMa trial. *Blood* 2021;138:1739.

Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the

general population: increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol* 2018 EPUB ahead of print. doi: 10.1111/ejh.13083.

van de Velde H, Londhe A, Ataman O, et al. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 2017;98:269-79.

Wang X, Walter M, Urak R, et al. Lenalidomide enhances the function of CS1 chimeric antigen receptor-redirceted T cells against multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2018;24:106-19.

Wang X, Vogt B, Shanahan L, et al. Elotuzumab-based maintenance therapy following autologous stem cell transplant in multiple myeloma deepens post-transplant responses. *Blood* 2020;132:102482.