

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 18. Februar 2021 ersuchte die Europäische Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten die Agentur um ein Gutachten bezüglich der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zynteglo aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Vier Ereignisse, 2 Fälle von myelodysplastischem Syndrom (MDS) und 2 Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML), wurden in einer klinischen Studie berichtet, in der das Prüfpräparat bb1111 Patienten mit Sichelzellanämie (SCD) verabreicht wurde. Von den 2 MDS-Fällen bestätigte sich einer nicht, und ein Patient entwickelte später eine AML. Somit wurden insgesamt 3 Ereignisse bei 2 Patienten eingehender untersucht.

Da bb1111 denselben lentiviralen Vektor enthält wie Zynteglo (Betibeglogene autotemcel oder beti-cel), haben Schlussfolgerungen zum Zusammenhang zwischen der Behandlung mit bb1111 und der Entwicklung von AML möglicherweise Auswirkungen auf das  $\beta/\alpha$ -Gleichgewicht von Zynteglo. Zynteglo ist für die Behandlung der transfusionsabhängigen Thalassämie bei Patienten > 12 Jahren mit Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp, für die kein passender HSZ-Spender zur Verfügung steht, zugelassen, während bb1111 für SCD derzeit in keinem Land zugelassen ist.

Der PRAC überprüfte in enger Zusammenarbeit mit den Experten des Ausschusses für neuartige Therapien (CAT) alle verfügbaren Daten in Bezug auf die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Patienten mit Sichelzellanämie, die mit dem Prüfpräparat bb1111 behandelt wurden, das denselben lentiviralen Vektor enthält, der auch in Zynteglo enthalten ist (Betibeglogene autotemcel oder beti-cel), die Qualität des Arzneimittels bb1111, das den AML/MDS-Patienten verabreicht wurde, sowie die Daten zur Qualität, die präklinischen und klinischen Daten bzw. Daten nach der Markteinführung von Zynteglo.

### Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Die Population der Patienten mit Sichelzellanämie unterscheidet sich in Bezug auf Krankheitsmerkmale und Symptome, konservative Behandlungsoptionen und langfristige Komplikationen erheblich von der  $\beta$ -Thalassämie-Population.

Auf Grundlage der durch diese Befassung bereitgestellten Daten und Untersuchungen werden ein kausaler Zusammenhang zwischen dem onkogenen Ereignis und der Integration an der Integrationsstelle VAMP4 des lentiviralen Vektors (LVV) sowie eine direkte Rolle von VAMP4 bei der Entwicklung von AML in einem der SCD-Fälle als unwahrscheinlich erachtet. Mögliche alternative Formen der Beteiligung von Integrationsstellen an der Entwicklung einer AML wurden, soweit anhand aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und Methoden möglich, durch eingehende Untersuchungen ausgeschlossen.

Andererseits könnten mehrere Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Behandlungsverfahren (myeloablative Konditionierung, HSZT) und dem Arzneimittel (niedrige Dosis hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ), eine relativ niedrige Vektorkopienzahl (VCN)), die potenziell zu einer mangelhaften klinischen Wirkung führen, alle zu proliferativem Stress auf HSVZ beigetragen haben, die in der Summe zur Entwicklung von AML in zwei berichteten Fällen bei SCD-Patienten geführt haben könnten.

Im Hinblick auf die Qualität des bei den AML-Patienten angewendeten Prüfpräparats bb1111 wurden alle Freigabespezifikationen erfüllt.

Es wurden Daten von 63 Probanden aus 4 klinischen Entwicklungsstudien zu Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 und 212) ausgewertet. Die Daten zeigen eine gut verträgliche Behandlung mit zumeist nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen. Von 29 Patienten wurden 50 SUE gemeldet, von denen 13 vor Infusion des Arzneimittels auftraten und den Studienverfahren, der Mobilisierung und der Apherese zugeschrieben wurden. Die übrigen 37 SUE waren behandlungsbedingt und traten bei 22 Patienten auf. Bei mit beti-cel behandelten Patienten traten keine Milzrupturen auf (potentielles Risiko). Es trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Grad-3-Thrombozytopenie auf, 16 Fälle von Thrombozytopenie waren nicht schwerwiegend und wurden als mit dem Arzneimittel möglicherweise zusammenhängend oder zusammenhängend eingestuft. Die meisten anderen Ereignisse, die als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend oder möglicherweise in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, stimmten mit den Nebenwirkungen des in Beti-cel verwendeten DMSO-Kryokonservierungsmittels überein. Ein verzögertes Thrombozyten-Engraftment wird im Rahmen der Sicherheitsbedenken als dokumentiertes Risiko für Zynteglo angegeben und nach der Behandlung engmaschig überwacht. Neben einem Fall von Nasenbluten traten bei Patienten, die mit Beti-cel behandelt wurden, bisher keine anderen schwerwiegenden Blutungsereignisse im Zusammenhang mit Thrombozytopenie auf.

Der einzige Patient, der nach der Markteinführung mit Zynteglo behandelt wurde, zeigte einen günstigen Verlauf mit Neutrophilen-Engraftment an Tag 27. Der Patient benötigt derzeit keine Transfusionen. Das Blutbild zeigte einen Hb von 11,2 g/dl, und die Thrombozyten sind bei 29 000 /  $\mu$ l an Tag 61 stabil (12.4.2021 – kein Thrombozyten-Engraftment, definiert als eine dauerhafte Thrombozytenzahl von > 20 000 Zellen/ $\mu$ l).

Analysen von Integrationsstellen (ISA), die bei allen  $\beta$ -Thalassämie-Patienten durchgeführt wurden, waren weiterhin unauffällig für eine klonale Prädominanz, und es trat innerhalb einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 71,8 Monaten nach der Behandlung keine Malignität (Leukämie/MDS/Lymphom oder andere) auf (Daten der Bewertung anlässlich der 2. Verlängerung).

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Vektorintegration an der Entwicklung der beiden AML-Ereignisse beteiligt ist. Andere Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Anwendung von Busulfan zur myeloablativen Konditionierung, Grunderkrankungen sowie ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung könnten zur Entwicklung von AML in zwei SCD-Fällen beigetragen haben. Die Risikofaktoren, die direkt mit dem Prüfpräparat bb1111 in Zusammenhang stehen (niedrige HSVZ-Dosis, relativ niedrige VCN, fehlende klinische Wirkung), werden für Zynteglo als gering erachtet und tragen wahrscheinlich nicht wesentlich zu einem erhöhten Risiko für AML bei TDT-Patienten bei. Die Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Transplantationsverfahren selbst wurden bereits bei der Nutzen-Risiko-Bewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens unter besonderen Bedingungen berücksichtigt.

Beide Patienten, die nach der Behandlung mit bb1111 eine AML entwickelten, erhielten durch Knochenmarkentnahme gewonnenes Arzneimittel mit einer niedrigen Zelldosis im Vergleich zu den aktuellen Dosen, die in den Zynteglo-Studien sowie nach der Markteinführung verwendet wurden (Präparat aus durch Apherese gewonnenen peripheren mobilisierten Zellen). Wenn man davon ausgeht, dass der Grad des proliferativen Stresses mit abnehmender transplantierte Zelldosis steigt, dann kann aufgrund der höheren Zelldosis und des höheren Anteils an Langzeit-Transplantationszellen (CD34hi/+), die Patienten unter Zynteglo verabreicht wurden, das Risiko für zusätzlichen proliferativen Knochenmarkstress als geringer erachtet werden als bei den beiden SCD-Patienten, die AML entwickelten.

Schließlich bietet die Behandlung mit Zynteglo für diejenigen TDT-Patienten, die grundsätzlich für eine HSZT geeignet wären, für die aber kein passender (verwandter) Spender verfügbar ist, eine ursächliche Behandlungsoption mit erwarteter lebenslanger Wirkung. Da Zynteglo auf Basis

transduzierter autologer hämatopoetischer Stammzellen hergestellt wird, ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie nicht erforderlich. Dies gilt als zusätzlicher Vorteil gegenüber einer konventionellen allogenen HSZT, insbesondere bei jugendlichen Patienten.

Im Hinblick auf die Nachbeobachtung wird in der Nachbeobachtungsstudie LTF-303 angesichts des interventionellen Charakters der Studie alle 6 Monate eine ISA auf eine mögliche klonale Prädominanz über einen längeren Zeitraum durchgeführt. Ferner wird vorgeschlagen, die Angaben zur hämatologischen Diagnostik in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch die Vorgabe, diese mindestens einmal jährlich durchzuführen, zu konkretisieren, um engmaschigere Kontrolluntersuchungen zu gewährleisten.

Auf der Grundlage der im Rahmen dieser Befassung vorgelegten Informationen können folgende Schlüsse gezogen werden:

- Die Vektor-Insertionsstelle VAMP4 scheint nicht mit Onkogenität assoziiert zu sein.
- Die bei beiden Patienten mit AML nachgewiesenen Mutationen nach der Behandlung stehen höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der myeloablativen Konditionierung und einem zugrunde liegenden Risiko für hämatologische Malignitäten bei Patienten mit SCD.
- Die SCD-Population hat ein erhöhtes Ausgangsrisiko für hämatologische Malignitäten.
- Die SCD-Population unterscheidet sich von der  $\beta$ -Thalassämie (TDT)-Population hinsichtlich der Merkmale und Symptome der Grunderkrankung, der konservativen Behandlungsoptionen und der langfristigen Komplikationen erheblich.
- Die TDT-Population und die SCD-Population weisen beide ein mit der myeloablativen Behandlung verbundenes Risiko auf, da für Zynteglo dieselben Anforderungen vor der Konditionierung gelten wie für bb1111. Dieses Risiko wurde bereits während der Bewertung für ein Inverkehrbringen unter besonderen Bedingungen von Zynteglo berücksichtigt und wurde in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aufgenommen.
- Beide Patienten, die nach der Behandlung mit bb1111 eine AML entwickelten, erhielten durch Knochenmarkentnahme gewonnenes Arzneimittel mit einer niedrigen Zelldosis im Vergleich zu den aktuellen Dosen, die in den Zynteglo-Studien sowie nach der Markteinführung verwendet werden (Präparat, das aus mittels Apherese gewonnenen peripheren mobilisierten Zellen hergestellt wurde). Aufgrund der höheren Zelldosis und des höheren Anteils an Langzeit-Transplantationszellen (CD34hi/+), die Patienten unter Zynteglo verabreicht wurden, wird das Risiko für zusätzlichen proliferativen Knochenmarkstress als geringer erachtet als bei den beiden SCD-Patienten, die AML entwickelten.

Unter Berücksichtigung aller oben erörterten Daten und der Tatsache, dass in der TDT-Population der klinischen Studie über eine Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren kein Fall einer hämatologischen Malignität auftrat, gelangte der PRAC in enger Zusammenarbeit mit den Sachverständigen des CAT zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zynteglo weiterhin positiv ist, empfahl jedoch Änderungen der Produktinformation und am Risikomanagementplan:

- Die Patienten sind nicht nur auf Leukämie oder Lymphome, sondern auch auf Myelodysplasie zu überwachen;
- Es ist klarzustellen, dass über den Zeitraum von 15 Jahren mindestens einmal jährlich eine Kontrolluntersuchung der Patienten erfolgen sollte;
- bessere Aufklärung der Patienten über die Risiken der myeloablativen Konditionierung mithilfe der Schulungsmaterialien;

- darüber hinaus sollte die Überwachung der Patienten auch in der Registerstudie REG-501 mindestens einmal jährlich erfolgen, und die 6-monatlichen Kontrolluntersuchungen in der Langzeitbeobachtungsstudie LTF-303 sollten auf bis zu 5 Jahre verlängert werden (danach sind jährliche Kontrolluntersuchungen durchzuführen).

### **Begründung der Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC erwog das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Zyteglo.
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der während des Befassungsverfahrens eingereichten Daten in Bezug auf die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) in einer klinischen Studie bei zwei Patienten mit Sichelzellerkrankung, die mit dem Prüfpräparat bb1111, das mit dem gleichen lentiviralen Vektor wie Zyteglo (Betibeglogene autotemcel oder beti-cel) transduziert wurde, behandelt wurden, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von Experten des CAT geäußerten Ansichten.
- Der PRAC stellte fest, dass basierend auf der umfassenden Überprüfung der verfügbaren Daten über die Integrationsstelle, die in einem der berichteten Fälle von AML ermittelt wurden, unklar ist, ob das VAMP4-Gen mit Onkogenität assoziiert ist, weshalb ein Kausalzusammenhang des onkogenen Ereignisses mit der Integration des lentiviralen Vektors an der VAMP4-Stelle als unwahrscheinlich erachtet wird.
- Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass Mutationen, die nach der Behandlung mit bb1111 bei einem zweiten AML-Patienten festgestellt wurden, bei dem die leukämischen Zellen den lentiviralen Vektor nicht enthielten, höchstwahrscheinlich mit der myeloablativen Konditionierung im Zusammenhang stehen. Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Erkenntnisse über proliferativen Stress und seine Auswirkungen auf Patienten zog der PRAC außerdem in Betracht, dass ein erhöhter Knochenmarkstress aufgrund der niedrigen Anzahl verabreichter Zellen und ein fehlendes klinisches Ansprechen in den gemeldeten Fällen zur Entwicklung von AML beigetragen haben könnten.
- Die verfügbaren präklinischen Daten und Qualitätsdaten wiesen ebenfalls nicht auf ein erhöhtes tumorigenes Risiko durch Zelltransduktion im Zusammenhang mit dem in Zyteglo und bb111 verwendeten lentiviralen Vektor hin.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass es insgesamt keine Belege dafür gibt, dass die Vektorintegration an der Entwicklung der im Zusammenhang mit bb1111 gemeldeten AML-Ereignisse beteiligt ist und das mit Zyteglo verbundene AML-Risiko somit unverändert ist. Wie bei anderen Gentherapien bleibt auch für Zyteglo die Insertionsonkogenese ein wichtiges potentielles Risiko, und der PRAC empfahl, Patienten mindestens einmal jährlich nicht nur auf Leukämie oder Lymphome, sondern auch auf Myelodysplasie zu überwachen (einschließlich eines großen Blutbildes). Dementsprechend wurden Änderungen empfohlen, um die Produktinformationen in dieser Hinsicht zu verbessern.
- Der PRAC einigte sich auch auf überarbeitete Kernbotschaften für die Schulungsmaterialien, um die Informationen über die Risiken im Zusammenhang mit der myeloablativen Konditionierung zu verbessern und die regelmäßige Überwachung von Patienten auf maligne Erkrankungen nach der Behandlung mit Zyteglo stärker zu betonen. Des Weiteren empfahl der PRAC Änderungen am Risikomanagementplan, um diese Maßnahmen widerzuspiegeln und

die Frequenz von Integrationsstellenanalysen in langfristigen Nachbeobachtungsstudien klarzustellen.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zynteglo vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen und der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zynteglo aus.

#### **Entwurf des Gutachtens des CAT**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CAT den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

#### **Stellungnahme des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC und des vom CAT erstellten Entwurfs der Stellungnahme des CHMP stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Arzneimittel nicht länger zugelassen