

**Bilag IV**  
**Videnskabelige konklusioner**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Videnskabelige konklusioner

På baggrund af lægemiddelovervågningsdata anmodede Europa-Kommissionen den 18. februar 2021 i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Zynteglo burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Der er indberettet fire hændelser i et klinisk studie, hvor lægemidlet bb1111 blev administreret til patienter med seglcellesygdom (SCD). Der var to tilfælde af myelodysplastisk syndrom (MDS) og to tilfælde af akut myeloid leukæmi (AML). Ud af de to MDS-tilfælde blev ét ikke bekræftet, og én patient progredierede til AML senere, mens tre hændelser hos to patienter blev yderligere vurderet.

Da bb1111 indeholder den samme lentivirale vektor som Zynteglo (betibeglogene autotemcel (beti-cel)), kan eventuelle konklusioner om sammenhængen mellem behandling med bb1111 og udvikling af AML have haft konsekvenser for benefit/risk-forholdet for Zynteglo. Zynteglo er godkendt til behandling af transfusionsafhængig talassæmi (TDT) hos patienter > 12 år med ikke-β0/β0-genotype og ingen matchende HSC-donor til rådighed, mens bb1111 ved seglcellesygdom aktuelt ikke er godkendt i nogen lande.

I tæt samarbejde med eksperterne fra Udvalget for Avancerede Terapier (CAT) gennemgik PRAC alle tilgængelige data vedrørende udviklingen af akut myeloid leukæmi (AML) hos patienter med seglcellesygdom, der er set ved brug af lægemidlet bb1111 indeholdende den samme lentivirale vektor som Zynteglo (betibeglogene autotemcel (beti-cel)), kvaliteten af bb1111-produktet, der blev administreret til de patienter, som fik AML/MDS, samt ikkekliniske og kliniske data af høj kvalitet om Zynteglo, herunder data fra efter markedsføringen.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Populationen med seglcellesygdom adskiller sig væsentligt fra populationen med β-talassæmi hvad angår sygdomskaraktistika og symptomer, konservative behandlingsmuligheder og langsigtede komplikationer.

Ud fra de data og undersøgelser, der er fremlagt i forbindelse med denne indbringelsesprocedure, anses en årsagssammenhæng mellem den onkogene hændelse med integration på integrationsstedet VAMP4 af den lentivirale vektor (LVV) og VAMP4's direkte rolle i udviklingen af AML hos en af patienterne med seglcellesygdom for usandsynlig. Mulige alternative veje til involvering af integrationsstedet ved udvikling af AML er blevet udelukket ved grundig undersøgelse, for så vidt dette er muligt på grundlag af eksisterende videnskabelige kundskaber og metoder.

På den anden side kan en række risikofaktorer i forbindelse med behandlingsproceduren (myeloablative konditionering, HSCT) samt lægemidlet (lav dosis af hæmopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC'er) såvel som et relativt lavt vektorkopiantal (VCN)), der potentielt kan have ført til den observerede manglende kliniske effekt, have bidraget til proliferativ stress på HSPC'erne, idet alt dette kan have bidraget til udviklingen af AML i to indberettede tilfælde blandt patienter med seglcellesygdom.

Hvad angår kvaliteten af det bb1111-produkt, som AML-patienterne fik, var alle frigivelsesspecifikationer opfyldt.

Data fra 63 forsøgspersoner i 4 kliniske udviklingsstudier for Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 og 212) blev vurderet. Dataene afspejler en veltolereret behandling med hovedsageligt ikke-alvorlige bivirkninger. Der blev indberettet 50 alvorlige bivirkninger fra 29 patienter, hvoraf 13 opstod inden infusion af lægemidlet og blev tilskrevet studieprocedurer, mobilisering og aferese. De resterende 37 alvorlige bivirkninger var behandlingsrelaterede og optrådte hos 22 patienter. Der har ikke været tilfælde af miltruptur hos patienter, som er blevet behandlet med beti-cel (potentielt risiko). Der sås én

alvorlig bivirkning (grad 3-trombocytopeni), mens 16 tilfælde af trombocytopeni var ikke-alvorlige og blev anset som relaterede eller muligvis relaterede. De fleste andre hændelser, der blev anset som relaterede eller muligvis relaterede til lægemidlet, var forenelige med bivirkningerne ved det DMSO-kryokonserveringsmiddel, der anvendes i beti-cel. Forsinket engraftment af trombocytter indgår i de sikkerhedsmæssige betæneligheder som en identificeret risiko ved Zynteglo og overvåges tæt efter behandling. Ud over ét tilfælde af epistaxis er der indtil videre ikke forekommet andre alvorlige blødningshændelser i forbindelse med trombocytopeni hos patienter i behandling med beti-cel.

Den eneste patient, der blev behandlet med Zynteglo efter markedsføringen, havde et godt forløb med engraftment af neutrofile granulocytter på dag 27. Patienten har aktuelt ikke behov for transfusion. Blodtællingen viste Hb på 11,2 g/dl, og trombocytterne er stabile på 29 000/ $\mu$ l på dag 61 (pr. 12. april 2021 ingen engraftment af trombocytter, defineret som vedvarende > 20 000 trombocytter/ $\mu$ l).

Analysen af integrationssteder (ISA) udført hos alle patienter med  $\beta$ -talassæmi var fortsat upåfaldende for klonal dominans, og der sås ingen maligniteter (leukæmi/MDS/lymfom eller andet) inden for en maksimal opfølgingsperiode på 71,8 måneder efter behandlingen (data indhentet fra 2. fornyelsesvurdering).

Samlet set er der ingen dokumentation for, at vektorintegrationen er involveret i udviklingen af de to AML-hændelser. Andre risikofaktorer ved anvendelse af busulfan til myeloablativ konditionering, underliggende sygdom samt ringe behandlingsrespons kan have bidraget til udviklingen af AML hos to patienter med seglcellesygdom. De risikofaktorer, der er direkte forbundet med lægemidlet bb1111 (lav dosis HSPC, relativt lavt VCN, manglende klinisk effekt), anses for at være lave for Zynteglo og vil sandsynligvis ikke bidrage væsentligt til en øget risiko for AML hos patienter med transfusionsafhængig talassæmi. De risikofaktorer, der er forbundet med selve transplantationsproceduren, var allerede taget i betragtning i vurderingen af benefit/risk-forholdet på tidspunktet for den oprindelige betingede godkendelse.

De to patienter, der udviklede AML efter behandling med bb1111, fik et lægemiddel fremstillet ved knoglemarvshøst med en lav celledosis sammenholdt med de aktuelle doser, der er anvendt i Zynteglo-studierne samt efter markedsføringen (produkt fremstillet af perifere mobiliserede celler opnået ved aferese). Hvis det kan antages, at graden af proliferativ stress stiger med aftagende transplanteret celledosis, kan risikoen for yderligere proliferativ stress på knoglemarven på grund af en højere celledosis og en højere procentdel af de langsigtede transplantatceller (Cd34hi/+) anses for at være lavere end for de to patienter med seglcellesygdom, der udviklede AML.

Endelig udgør Zynteglo en behandlingsmulighed for patienter med transfusionsafhængig talassæmi, der i princippet er egnede til HSCT, men som ikke har en matchende (beslægtet) donor, idet der er tale om en udslagsgivende behandling med forventet livslang effekt. Da Zynteglo er baseret på transducerede autologe hæmatopoietiske stamceller, er der ikke behov for livslang immunsupprimerende behandling, hvilket anses som en yderligere fordel i forhold til konventionel allo-HSCT-behandling, navnlig hos unge patienter.

Hvad angår patientopfølgningen, gennemføres analyser af integrationssteder for mulig klonal dominans i mere end 6 måneder i opfølgingsstudiet LTF-303 på grund af studiets interventionelle karakter. Det foreslås endvidere at skærpe oplysningerne om hæmatologisk opfølgning i produktresuméet ved at anføre, at dette bør ske mindst en gang om året for at sikre hyppigere opfølgingsseancer.

På grundlag af de oplysninger, der er fremlagt i forbindelse med denne indbringelsesprocedure, kan følgende konkluderes:

- Vektorindsætningsstedet VAMP4 synes ikke at være forbundet med onkogenicitet.

- De mutationer efter behandling, der er detekteret hos de to patienter, som udviklede AML, er højst sandsynligt relateret til den myeloablative konditionering og en underliggende risiko for hæmatologisk malignitet hos patienter med seglcellesygdom.
- Populationen med seglcellesygdom har en øget baseline-risiko for hæmatologiske maligniteter.
- Populationen med seglcellesygdom adskiller sig væsentligt fra populationen med  $\beta$ -talassæmi, hvad angår karakteristika og symptomer for den underliggende sygdom, konservative behandlingsmuligheder og langsigtede komplikationer.
- Populationen med  $\beta$ -talassæmi og populationen med seglcellesygdom har begge den risiko, der er forbundet med myeloablative behandling, da prækonditioneringskravene for Zynteglo og bb1111 er de samme. Denne risiko blev allerede taget i betragtning ved vurderingen af Zynteglo i forbindelse med den betingede markedsføringstilladelse og er nævnt i produktresuméet.
- De to patienter, der udviklede AML efter behandling med bb1111, fik et lægemiddel fremstillet ved knoglemarvshøst med en lav celledosis sammenholdt med de aktuelle doser, der er anvendt i Zynteglo-studierne samt efter markedsføringen (produkt fremstillet af perifere mobiliserede celler opnået ved aferese). På grund af en højere celledosis og en højere procentdel af de langsigtede transplantatceller (Cd34hi/+) kan risikoen for yderligere proliferativ stress på knoglemarven anses for at være lavere end for de to patienter med seglcellesygdom, der udviklede AML.

Under hensyntagen til alle de data, der er gennemgået ovenfor, og til, at der i det kliniske studie med en opfølgingsperiode på 7 år for den beti-cel-behandlede TDT-population ikke sås nogen tilfælde af hæmatologisk malignitet, konkluderede PRAC i tæt samarbejde med eksperterne i Udvalget for Avancerede Terapier, at benefit/risk-forholdet for Zynteglo fortsat er positivt, men anbefalede ændringer af produktinformationen og risikostyringsplanen med henblik på at

- tilføje, at patienterne ud over leukæmi og lymfom også bør overvåges for myelodysplasi
- præcisere, at overvågning af patienter bør finde sted mindst en gang om året i en periode på 15 år
- informere patienterne bedre om risiciene ved myeloablative konditionering i informationsmaterialet
- tydeliggøre, at overvågning af patienterne bør finde sted mindst en gang om året, også i registerstudiet REG-501, idet den halvårslige overvågning i det langsigtede opfølgingsstudie LTF-303 bør forlænges til 5 år (derefter finder overvågning sted en gang om året).

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC har behandlet sagen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 som følge af lægemiddelovervågningsdata for Zynteglo.
- PRAC gennemgik alle de data, der blev indsendt under indbringelsesproceduren, vedrørende udviklingen af akut myeloid leukæmi (AML) i et klinisk studie hos to patienter med seglcellesygdom, som er blevet behandlet med forsøglægemidlet bb1111, der var transduceret med den samme lentivirale vektor som Zynteglo (betibeglogene autotemcel (beti-cel)), herunder de skriftlige svar, der blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. PRAC tog også hensyn til de synspunkter, der blev fremsat af eksperter fra Udvalget for Avancerede Terapier.

- PRAC bemærkede, at der ud fra den omfattende gennemgang af de foreliggende oplysninger om det integrationssted, der optrådte i et af de indberettede tilfælde af AML, ikke er nogen kendt sammenhæng mellem VAMP4-genet og onkogeniciteten. Det anses derfor for usandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem den onkogene hændelse og integrationen af lentiviral vektor på VAMP4-stedet.
- PRAC bemærkede også, at mutationer efter behandling påvist hos en anden AML-patient behandlet med bb1111, hos hvem de leukæmiske celler ikke indeholdt lentiviral vektor, efter al sandsynlighed er relateret til myeloablativ konditionering. Ud fra den videnskabelige viden om proliferativ stress og dens indvirkning på patienterne vurderede PRAC desuden, at øget knoglemarvsstress som følge af det lave antal administrerede celler og manglen på klinisk respons kan have bidraget til udviklingen af AML i de indberettede tilfælde.
- De foreliggende non-kliniske og kliniske data af høj kvalitet tydede heller ikke på en øget tumorfremkaldende risiko ved transduktion af celler med den lentivirale vektor, der anvendes i Zynteglo og bb1111.
- PRAC konkluderede, at der samlet set ikke er evidens for, at vektorintegrationen er involveret i udviklingen af de indberettede AML-hændelser i forbindelse med bb1111, og at risikoen for AML forbundet med Zynteglo derfor fortsat er uændret. Som ved andre genterapier er insertionel onkogenese også en væsentlig potentiel risiko ved Zynteglo, og PRAC anbefalede, at patienterne bør overvåges mindst en gang om året for såvel leukæmi og lymfom som for myelodysplasi (med komplet blodtælling). Det blev i den henseende anbefalet at skærpe anvisningerne i produktinformationen i overensstemmelse hermed.
- PRAC vedtog også reviderede hovedbudskaber til informationsmaterialet for at skærpe oplysningerne om risiciene ved myeloablativ konditionering og lægge større vægt på den regelmæssige overvågning af patienterne for maligniteter efter behandling med Zynteglo. PRAC anbefalede også, at risikostyringsplanen ændres for at afspejle disse foranstaltninger og præcisere hyppigheden af integrationsstedanalyse i langsigtede opfølgingsstudier.

I lyset af ovenstående vurderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for Zynteglo fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelsen og de vedtagne ændringer af produktinformationen og øvrige risikominimerende foranstaltninger gennemføres.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Zynteglo ændres.

### **Udkast til udtalelse fra Udvalget for Avancerede Terapier**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter Udvalget for Avancerede Terapier sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling og udkastet til CHMP's udtalelse udarbejdet af Udvalget for Avancerede Terapier tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.