

**Liite IV**  
**Tieteelliset päätelmät**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## Tieteelliset päätelmät

Euroopan komissio pyysi 18. helmikuuta 2021 lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Zynteglo-valmisteen myyntilupa säilyttää vai pitäisikö sitä muuttaa tai peruuttaa se väliaikaisesti tai kokonaan.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa bb1111-lääkevalmistetta annettiin sirppisolutautia sairastaville potilaille, ilmoitettiin neljästä tapahtumasta, joista kaksi liittyi myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) kehittymiseen ja kaksi akuutin myelooisen leukemian (AML) kehittymiseen. Kahdesta MDS-tapauksesta toista ei vahvistettu, ja toisella potilaalla sairaus kehittyi AML:ksi myöhemmin. Näin ollen tarkemmin tutkittiin kolmea tapahtumaa yhteensä kahdella potilaalla.

Koska bb1111 sisältää samaa lentivirusvektoria kuin Zynteglo (betibeglogene autotemcel eli beti-cel), kaikki päätelmät, jotka koskevat bb1111-hoidon ja AML:n kehittymisen välistä yhteyttä, voivat vaikuttaa Zynteglon hyödyn ja riskien väliseen suhteeseen. Zynteglo on hyväksytty talassemian hoitoon yli 12-vuotiailla potilailla, joilla sairauden hoito on riippuvainen verensiirroista ja joiden genotyyppi on non- $\beta^0/\beta^0$  ja joille ei ole löytynyt sopivaa hematopoieettisten kantasolujen luovuttajaa, kun taas bb1111:tä ei ole tällä hetkellä hyväksytty yhdessäkään maassa sirppisolutaudin hoitoon.

PRAC arvioi tiiviissä yhteistyössä pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean (CAT) asiantuntijoiden kanssa kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka koskivat akuutin myelooisen leukemian (AML) kehittymistä sirppisolutautia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin bb1111-lääkevalmistella, joka sisältää samaa lentivirusvektoria (betibeglogene autotemcel eli beti-cel) kuin Zynteglo. Lisäksi komitea tarkasteli AML- ja MDS-potilaille annetun bb1111-lääkevalmisteen laatua sekä Zynteglon laatua koskevia tietoja, ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja ja markkinoille tulon jälkeisiä tietoja.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Sirppisoluanemiaa sairastavat potilaat eroavat merkittävästi  $\beta$ -talassemiasta sairastavista potilaista sairauden ominaisuuksien ja oireiden, konservatiivisten hoitovaihtoehtojen ja pitkäaikaisten komplikaatioiden osalta.

Tämän menettelyn kautta toimitettujen tietojen ja tutkimusten perusteella pidetään epätodennäköisenä, että onkogeenisellä tapahtumalla olisi syy-yhteys lentivirusvektorin (LVV) integroitumiseen VAMP4-geeniin tai että VAMP4:llä olisi ollut suora vaikutus AML:n kehittymiseen yhdellä sirppisolutautia sairastavalla potilaalla. Perusteellisen tutkimuksen myötä on suljettu pois mahdollisia vaihtoehtoisia integraatiokohtia, joilla olisi voinut olla vaikutusta AML:n kehittymiseen, siltä osin kuin se on mahdollista tämänhetkisen tieteellisen tietämyksen ja käytössä olevien menetelmien perusteella.

Toisaalta useat hoitotoimenpiteeseen (myeloablatiivinen esihoido, hematopoieettinen kantasolusiirto) ja lääkevalmisteseen (pieni annos hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), suhteellisen pieni vektorikopioiden määrä (VCN)) liittyvät riskitekijät – jotka voivat mahdollisesti johtaa kliinisen vaikutuksen puutteeseen – ovat voineet aiheuttaa proliferaatiivista stressiä hematopoieettisille kanta- ja esisoluille, ja kaikki nämä seikat ovat voineet vaikuttaa AML:n kehittymiseen kahdella sirppisolutautia sairastavalla potilaalla.

AML-potilaiden saaman bb1111-valmisteen laadun osalta kaikki erän vapauttamista koskevat vaatimukset täyttyivät.

Zynteglostä tehdyissä neljässä kliinisessä kehitystutkimuksessa (HGB-204, HGB-205, HGB-207 ja 212) arvioitiin tietoja 63 potilaalta. Tiedot osoittavat, että hoitoa siedettiin hyvin ja haittavaikutukset eivät useimmiten olleet vakavia. Vakavista haittatapahtumista ilmoitettiin 29 tutkimushenkilöllä. Niistä 13 esiintyi ennen lääkeinfuusiota, ja niiden katsottiin liittyvän tutkimustoimenpiteisiin, mobilisaatioon ja

afereesiin. Loput 37 vakavaa haittatapahtumaa ilmaantuivat hoidon aikana, ja niitä esiintyi 22 potilaalla. Beti-celillä hoidetuilla potilailla ei esiintynyt pernan repeytymistä (mahdollinen riski). Tutkimuksiin osallistuneilla potilailla ilmeni yksi vakava 3. asteen trombositopeniatapahtuma ja lisäksi 16 trombositopeniatapausta, jotka eivät olleet vakavia ja joiden arvioitiin liittyvän tai mahdollisesti liittyvän hoitoon. Useimmat muut tapahtumat, joiden katsottiin liittyvän tai mahdollisesti liittyvän lääkevalmisteseen, vastasivat beti-celissä käytetyn DMSO-kryosäilytysaineen haittavaikutuksia. Viivästynyt verihituleiden tarttuminen on ilmoitettu Zynteglon turvallisuuteen liittyvänä tunnistettuna riskinä, ja sitä seurataan tiiviisti hoidon jälkeen. Yhtä nenäverenvuototapausta lukuun ottamatta muita vakavia verenvuotoja ei ilmennyt beti-celillä hoidetuilla potilailla, joilla esiintyi trombositopeniaa.

Zynteglo-hoitoa sen markkinoille tulon jälkeen annettiin yhdelle tutkimukseen osallistuneelle potilaalle, jolla neutrofiilien tarttuminen vaikutti suotuisalta hoidon 27. päivänä. Tällä hetkellä potilas ei tarvitse verensiirtoja. Veriarvot osoittivat hoidon 61. päivänä Hb-arvon olevan 11,2 g/dl ja verihituleiden määrän pysyneen vakaana tasolla 29 000/μl (12. huhtikuuta 2021 – ei verihituleiden tarttumista, mikä määritetään siten, että arvo on toistuvasti > 20 000 pts/μl).

Kaikista β-talassemiapotilaista tehdyissä integraatiokohdan analyyseissä ei myöskään havaittu klonaalista dominanssia eikä maligniteetteja (leukemia/MDS/lymfooma tai muu) todettu hoitoa seuranneen 71,8 kuukauden enimmäisseuranta-ajan kuluessa (tiedot on saatu toista myyntiluvan uusimista koskevasta arvioinnista).

Yleisesti ottaen ei ole näyttöä siitä, että vektorin integraatio liittyisi kahden AML-tapahtuman kehittymiseen. Muut riskitekijät, jotka liittyvät busulfaanin käyttöön myeloablatiivisessa esihoidossa, taustasairauteen sekä huonoon hoitovasteeseen, ovat voineet vaikuttaa AML:n kehittymiseen kahdessa sirppisolutautitapauksessa. Riskitekijöiden, jotka liittyvät suoraan bb1111-lääkevalmisteseen (pieni hematopoieettisten kanta- ja esisolujen määrä, suhteellisen pieni VCN, kliinisen vaikutuksen puuttuminen), katsotaan olevan Zynteglon osalta pieniä, eikä niillä todennäköisesti ole merkittävää vaikutusta ilmoitettuun kasvaneeseen AML:n riskiin verensiirroista riippuvaisista talassemiasta sairastavilla potilailla. Solusiirtoon liittyvät riskitekijät otettiin jo huomioon hyöty-riskisuhteen arvioinnissa alkuperäisen ehdollisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä.

Molemmat potilaat, joille kehittyi AML bb1111-hoidon jälkeen, saivat lääkevalmistetta, joka oli valmistettu kerätystä luuytimeistä ja jossa käytettiin pientä soluannosta. Lääkettä verrattiin soluannoksiin, joita käytettiin Zynteglo-tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (afereesilla saaduista perifeerisistä mobilisoiduista soluista valmistettu tuote). Jos oletetaan, että proliferatiivinen stressi lisääntyy siirretyn soluannoksen pienentämisen myötä, ja koska Zyntegllolla hoidettujen potilaiden saama soluannos on suurempi ja heillä on suurempi prosenttiosuus pitkällä aikavälillä tarttuvia soluja (CD34hi/+), lisääntyneen luuytimeen kohdistuvan proliferatiivisen stressin riskin katsotaan olevan pienempi kuin niillä kahdella sirppisolutautia sairastavalla potilaalla, joille kehittyi AML.

Zynteglo-hoito tarjoaa niille verensiirroista riippuvaisille talassemiapotilaille, joille periaatteessa voitaisiin tehdä hematopoieettinen kantasolusiirto mutta joille ei ole löytynyt sopivaa luovuttajaa, kausatiivisen hoitovaihtoehdon, jolla odotetaan olevan elinikäinen hoitovaikutus. Koska Zynteglo perustuu transdusoitujen autologisten hematopoieettisten kantasolujen käyttöön, elinikäistä immunosuppressiivista hoitoa ei tarvita. Tämän katsotaan olevan lisäetu perinteiseen allogeeniseen hematopoieettiseen kantasolusiirtoon verrattuna etenkin nuorilla potilailla.

Seurannan osalta interventiotutkimuksessa LTF-303 (seurantatutkimus) jatketaan aikaväliä, jona integraatiokohdan analyysejä mahdollisen klonaalisen dominanssin havaitsemiseksi tehdään 6 kuukauden välein. Lisäksi ehdotetaan, että valmisteyhteenvedoon lisätään tietoa hematologisesta analyysistä ja todetaan, että analyysejä olisi tehtävä vähintään kerran vuodessa, jotta seuranta tehtäisiin tiiviimmin.

Tämän menettelyn kautta toimitettujen tietojen perusteella voidaan päätellä seuraavaa:

- Vektorin integroituminen VAMP4-geeniin ei näytä liittyvän onkokeenisuuteen.
- Hoidon jälkeiset mutaatiot molemmilla akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla liittyvät todennäköisimmin myeloablatiiviseen esihoitoon ja sen taustalla olevaan hematologisten maligniteettien riskiin potilailla, joilla oli sirppisolutauti.
- Sirppisolutautia sairastavilla potilailla on suurentunut hematologisten maligniteettien perusriski.
- Sirppisolutauti eroaa merkittävästi  $\beta$ -talassemiaista (verensiirroista riippuvainen talassemia) sairauden piirteiden ja oireiden, konservatiivisten hoitovaihtoehtojen ja pitkäaikaisten komplikaatioiden osalta.
- Kumpaakin sairautta sairastavilla potilailla on myeloablatiiviseen hoitoon liittyviä riskejä, koska Zynteglolla ja bb1111:llä on samat esihoidovaatimukset. Tämä riski otettiin huomioon jo Zynteglon ehdollisen myyntiluvan arvioinnin aikana, ja se on mainittu valmisteyhteenvedossa.
- Molemmat potilaat, joille kehittyi AML bb1111-hoidon jälkeen, saivat lääkevalmistetta, joka oli valmistettu kerätystä luuytimeistä ja jossa käytettiin pientä soluannosta. Lääkettä verrattiin soluannoksiin, joita käytettiin Zynteglo-tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (afereesilla saaduista perifeerisistä mobilisoiduista soluista valmistettu tuote). Koska Zynteglolla hoidettujen potilaiden saama soluannos on suurempi ja heillä on suurempi prosenttiosuus pitkällä aikavälillä tarttuvia soluja (CD34hi/+), lisääntyneen luuytimeen kohdistuvan proliferatiivisen stressin riskin katsotaan olevan pienempi kuin niillä kahdella sirppisolutautia sairastavalla potilaalla, joille kehittyi AML.

Kun otetaan huomioon kaikki edellä mainitut tiedot ja se, että seitsemän vuoden seurantajakson aikana yhtään hematologista maligniteettia ei ilmennyt kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui verensiirroista riippuvaista talassemiaa sairastavia potilaita, joita hoidettiin beti-celillä, PRAC katsoi tiiviissä yhteistyössä pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean asiantuntijoiden kanssa, että Zynteglon hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, mutta suositteli valmistetietoihin ja riskinhallintasuunnitelmaan seuraavia muutoksia:

- lisätään tieto siitä, että potilaita on seurattava myelodysplastisen oireyhtymän kehittymisen varalta leukemian tai lymfooman lisäksi
- selvennetään, että seuranta on tehtävä vähintään kerran vuodessa 15 vuoden ajan
- selvennetään, että potilaille on kerrottava kattavammin myeloablatiivisen esihoidon riskeistä perehdytysmateriaalin avulla
- tarkennetaan myös sitä, että potilaiden seurannan olisi tapahduttava vähintään kerran vuodessa myös rekisteritutkimuksessa REG-501 ja että pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa LTF-303 tehtävää kuuden kuukauden välein tapahtuvaa seuranta jatketaan enintään viiden vuoden ajan (minkä jälkeen seuranta toteutetaan vuosittain).

## PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Zyntegloa.
- PRAC arvioi kaikki menettelyn aikana toimitetut tiedot, jotka koskivat akuutin myelooiden leukemian (AML) kehittymistä kliinisessä tutkimuksessa kahdella sirppisolutautia sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin tutkimuslääkkeellä bb1111, johon oli transduoitu sama lentivirusvektori kuin Zynteglossa (betibeglogene autotemcel eli beti-cel), sekä myyntiluvan haltijan kirjallisesti toimittamat vastaukset. PRAC otti huomioon myös pitkälle kehitettyjä terapioita käsittelevän komitean asiantuntijoiden esittämät näkemykset.
- PRAC totesi, että yhdestä ilmoitetusta AML-tapauksesta saatavilla olevien integraatiokohtaa koskevien tietojen kattavan arvioinnin perusteella VAMP4-geeniin ei tiedetä liittyvän onkogeenisuutta, minkä vuoksi syy-yhteyttä onkogeenisen tapahtuman ja lentivirusvektorin VAMP4-geeniin integroitumisen välillä ei pidetä todennäköisenä.
- Lisäksi PRAC totesi, että hoidon jälkeen havaitut mutaatiot toisella bb1111-hoitoa saaneella AML-potilaalla, jolla leukemiasolut eivät sisältäneet lentivirusvektoria, liittyvät todennäköisimmin myeloablatiiviseen esihoitoon. Lisäksi PRAC katsoi proliferatiivista stressiä ja sen vaikutusta potilaisiin koskevan tieteellisen tiedon perusteella, että lisääntynyt luuytimeen kohdistuva stressi, joka johtuu pienen solumäärän antamisesta ja kliinisen hoitovasteen puutteesta, on saattanut vaikuttaa AML:n kehittymiseen ilmoitetuissa tapauksissa.
- Saatavilla olevat ei-kliiniset ja laatua koskevat tiedot eivät myöskään viitanneet siihen, että solujen transduoimiseen Zynteglossa ja bb1111:ssä käytetyllä lentivirusvektorilla liittyisi suurentunut kasvainriski.
- PRAC totesi, että kaiken kaikkiaan ei ole näyttöä siitä, että vektorin integraatio liittyisi ilmoitettujen AML-tapahtumien kehittymiseen bb1111-hoitoa saaneilla potilailla, ja siksi Zyntegloon liittyvä AML-riski pysyy muuttumattomana. Muiden geeniterapioiden tavoin insertionaalinen onkogeneesi on edelleen merkittävä mahdollinen riski myös Zynteglon käytössä, ja PRAC suosittelee, että potilaille tehtäisiin seuranta (myös täydellinen verenkuva) vähintään vuosittain myelodysplastisen oireyhtymän kehittymisen varalta leukemian tai lymfooman lisäksi. Tämän mukaisesti suositeltiin muutoksia, joilla vahvistetaan valmistetietoja tältä osin.
- PRAC sopi myös koulutusmateriaalin keskeisten viestien tarkistamisesta, jolla lisättäisiin tietoa myeloablatiiviseen esihoitoon liittyvistä riskeistä, ja korostaa edelleen, että potilaille on tehtävä seuranta maligniteettien havaitsemiseksi Zynteglolla annetun hoidon jälkeen. PRAC suosittelee myös riskinhallintasuunnitelmaan tehtäviä muutoksia, joilla nämä seikat otetaan huomioon ja selvennetään, miten usein integraatiokohdan analyysi tehdään pitkän aikavälin seurantatutkimuksissa.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Zynteglon hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista edellyttäen, että myyntiluvalla asetetaan sovitut ehdot ja että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset sekä toteutetaan muut riskien minimointitoimet.

Näin ollen komitea suosittelee, että Zynteglon myyntiluvan ehtoja muutetaan.

### **Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean lausuntoluonnos**

Arvioituaan PRAC:n suosituksen pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitea hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Arvioituaan PRAC:n suosituksen ja pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean (CAT) laatiman luonnoksen lääkevalmistekomitean lausunnoksi lääkevalmistekomitea hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmisteen ei ole enää myyntilupaa