

**Annexe IV**  
**Conclusions scientifiques**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Conclusions scientifiques

Le 18 février 2021, la Commission européenne a entamé, en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé à l'Agence d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Zynteglo.

Quatre événements concernant deux cas de syndromes myélodysplasiques (SMD) et deux cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été rapportés dans un essai clinique dans lequel le médicament bb1111 a été administré à des patients atteints de drépanocytose. Sur les deux cas de SMD, l'un n'a pas été confirmé et l'autre a évolué vers une LMA par la suite. Par conséquent, trois événements survenus chez deux patients ont été évalués plus en détail.

Étant donné que bb1111 contient le même vecteur lentiviral que Zynteglo (bétibéglogène autotemcel ou beti-cel), toute conclusion sur le lien entre le traitement par bb1111 et le développement d'une LMA pourrait avoir des répercussions sur le rapport bénéfice-risque de Zynteglo. Zynteglo est approuvé pour le traitement de la thalassémie dépendante des transfusions chez les patients âgés de plus de 12 ans présentant un génotype non- $\beta^0/\beta^0$  et sans donneur de CSH compatible, tandis que bb1111 pour le traitement de la drépanocytose n'est actuellement autorisé dans aucun pays.

Le PRAC, en étroite collaboration avec les experts du comité des thérapies innovantes (CTI), a examiné toutes les données disponibles concernant le développement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les patients atteints de drépanocytose survenu avec le médicament bb1111 contenant le même vecteur lentiviral que celui présent dans Zynteglo (bétibéglogène autotemcel ou beti-cel), la qualité du médicament bb1111 administré aux cas de LMA/SMD, ainsi que les données sur la qualité, les données non cliniques et cliniques/après mise sur le marché relatives à Zynteglo.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

La population atteinte de drépanocytose diffère considérablement de la population atteinte de  $\beta$ -thalassémie en termes de caractéristiques et de symptômes de la maladie, d'options thérapeutiques conservatrices et de complications à long terme.

Sur la base des données et des investigations fournies dans le cadre de la présente saisine, un lien de causalité entre l'événement oncogénique et l'insertion au site d'intégration VAMP4 du vecteur lentiviral et le rôle direct du gène VAMP4 dans le développement de la LMA dans l'un des cas de drépanocytose est considéré comme peu probable. Une étude approfondie des autres voies possibles d'implication du site d'intégration dans le développement de la LMA a été exclue dans la mesure où les connaissances et les méthodes scientifiques actuelles le permettent.

D'autre part, plusieurs facteurs de risque liés à la méthode de traitement (conditionnement myéloablatif, G-CSF) et au médicament [faible dose de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH), nombre de copies du vecteur relativement faible], pouvant potentiellement se traduire par une absence d'effet clinique observé, peuvent tous avoir contribué au stress prolifératif sur la fonction des CSPH, ce qui est susceptible d'avoir contribué au développement de la LMA dans deux cas rapportés chez des patients atteints de drépanocytose.

En ce qui concerne la qualité du médicament bb1111 reçu par les patients atteints de LMA, toutes les spécifications de la libération ont été respectées.

Les données de 63 sujets dans quatre études de développement clinique pour Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 et 212) ont été évaluées. Les données reflètent un traitement bien toléré avec pour la plupart des effets indésirables non graves. Cinquante EIG ont été signalés chez 29 sujets, dont

13 sont survenus avant la perfusion du médicament et ont été attribués aux procédures de l'étude, à la mobilisation et à l'aphérèse. Les 37 EIG restants étaient liés au traitement et sont survenus chez 22 sujets. Il n'y a eu aucun événement de rupture splénique chez les sujets traités par beti-cel (risque potentiel). Un effet indésirable grave de thrombocytopénie de grade 3 s'est produit, 16 événements de thrombocytopénie n'étaient pas graves et ont été évalués comme possiblement liés ou liés au médicament. La plupart des autres événements jugés liés ou potentiellement liés au médicament étaient cohérents avec les effets indésirables du cryo-conservateur DMSO utilisé dans le cadre du traitement par beti-cel. Le retard de la prise de greffe des plaquettes est pris en compte dans les préoccupations sur la sécurité comme risque identifié pour Zynteglo et est étroitement surveillé après le traitement. Outre un événement d'épistaxis, aucun autre événement hémorragique grave n'est survenu jusqu'à présent dans le contexte d'une thrombocytopénie chez les patients traités par beti-cel.

Le seul patient traité par Zynteglo après sa commercialisation a suivi une évolution favorable avec la prise de greffe des neutrophiles le 27<sup>e</sup> jour. Le patient ne présente actuellement aucun besoin de transfusion. La NFS a révélé un taux d'Hb à 11,2 g/dl et les plaquettes sont stables à 29 000/ $\mu$ l au 61<sup>e</sup> jour (12 avril 2021 – pas de prise de greffe des plaquettes, ce qui est défini comme étant un taux soutenu >20 000pts/ $\mu$ l).

Les analyses des sites d'intégration réalisées chez tous les sujets présentant une bêta-thalassémie ont continué à ne pas présenter de prédominance clonale et aucune malignité (leucémie/SMD/lymphome ou autre) n'est survenue dans un délai maximal de suivi de 71,8 mois après le traitement (données obtenues à partir de la 2<sup>e</sup> évaluation de renouvellement).

Globalement, rien n'indique que l'intégration du vecteur soit impliquée dans le développement des deux événements de LMA. D'autres facteurs de risque liés à l'utilisation de Busulfan pour le conditionnement myéloablatif, à la maladie sous-jacente ainsi qu'à une faible réponse au traitement pourraient avoir contribué au développement de la LMA dans deux cas de drépanocytose. Les facteurs de risque directement liés au médicament bb1111 (faible dose de CSPH, nombre de copies du vecteur relativement faible, absence d'effet clinique) sont considérés comme faibles pour Zynteglo et peu susceptibles de contribuer de manière substantielle à un risque accru de LMA signalé chez les patients atteints de thalassémie dépendante des transfusions. Les facteurs de risque liés à la procédure de transplantation elle-même ont déjà été pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque au moment de l'approbation conditionnelle initiale.

Les deux sujets qui ont développé une LMA à la suite d'un traitement par bb1111 ont reçu un médicament fabriqué à partir d'une récolte de moelle osseuse avec une faible dose de cellules par rapport aux doses actuelles utilisées dans les essais menés avec Zynteglo ainsi que dans le contexte post-commercialisation (médicament fabriqué à partir de cellules périphériques mobilisées obtenues par apherese). Si l'on peut supposer que le degré de stress prolifératif augmente avec la diminution de la dose de cellules transplantées, alors en raison de la dose plus élevée de cellules et du pourcentage plus élevé de cellules de greffe de longue durée (CD34hi/+) reçues par les patients traités par Zynteglo, un risque de stress prolifératif supplémentaire sur la moelle osseuse est considéré comme inférieur à celui observé chez les deux patients atteints de drépanocytose qui ont développé une LMA.

Enfin, pour les patients atteints de thalassémie dépendante des transfusions, le traitement par Zynteglo offre aux patients qui, en principe, seraient éligibles pour une G-CSH, mais ne possèdent pas de donneur compatible (ou apparenté), une option de traitement causal avec un effet attendu tout au long de la vie. Zynteglo étant basé sur des cellules souches hématopoïétiques autologues transduites, aucun traitement immunosuppresseur à vie n'est justifié, ce qui est considéré comme un avantage supplémentaire par rapport au traitement conventionnel par allo-G-CSH, en particulier en ce qui concerne les patients adolescents.

Compte tenu du suivi des patients, le maintien prolongé des analyses à une fréquence de 6 mois pour une éventuelle prédominance clonale est mis en œuvre dans l'étude de suivi LTF-303, étant donné la nature interventionnelle de l'étude. Il est également proposé de renforcer les informations sur le bilan hématologique dans le RCP en indiquant que ce bilan doit avoir lieu au moins une fois par an, afin de permettre des programmes de suivi plus fréquents.

Sur la base des informations fournies dans le cadre de la présente saisine, il peut être conclu que:

- Le site d'insertion du vecteur sur le gène VAMP4 ne semble pas être associé à l'oncogénicité.
- Les mutations post-traitement détectées chez les deux patients qui ont développé une LMA sont plus susceptibles d'être liées au conditionnement myéloablatif et à un risque sous-jacent de malignité hématologique chez les patients atteints de drépanocytose.
- La population atteinte de drépanocytose présente un risque initial accru d'hémopathies malignes.
- La population atteinte de drépanocytose diffère considérablement de la population atteinte de  $\beta$ -thalassémie en termes de caractéristiques et de symptômes de la maladie sous-jacente, d'options thérapeutiques conservatrices et de complications à long terme.
- La population atteinte de  $\beta$ -thalassémie et la population atteinte de drépanocytose partagent le risque associé au traitement myéloablatif en raison des mêmes exigences de préconditionnement pour Zynteglo que pour bb1111. Ce risque a déjà été pris en compte lors de l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle de Zynteglo et est couvert dans le RCP.
- Les deux sujets qui ont développé une LMA à la suite d'un traitement par bb1111 ont reçu un médicament fabriqué à partir d'une récolte de moelle osseuse avec une faible dose de cellules par rapport aux doses actuelles utilisées dans les essais menés avec Zynteglo ainsi que dans le contexte post-commercialisation (médicament fabriqué à partir de cellules périphériques mobilisées obtenues par aphérèse). En raison de la dose plus élevée de cellules et du pourcentage plus élevé de cellules de greffe de longue durée (CD34hi/+) reçues par les patients traités par Zynteglo, un risque de stress prolifératif supplémentaire sur la moelle osseuse est considéré comme inférieur à celui observé chez les deux patients atteints de drépanocytose qui ont développé une LMA.

Compte tenu de l'ensemble des données discutées ci-dessus et du fait qu'aucun cas de malignité hématologique n'est survenu dans la population de l'essai clinique atteinte de  $\beta$ -thalassémie traitée par beti-cel sur une période de suivi de 7 ans, le PRAC, en étroite collaboration avec les experts du CTI, a conclu que le rapport bénéfice/risque de Zynteglo reste positif, mais a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit et au plan de gestion des risques pour inclure

- que les patients doivent également être surveillés pour les SMD en plus de la leucémie ou du lymphome;
- préciser que la surveillance des patients doit avoir lieu au moins une fois par an sur une période de 15 ans;
- mieux informer les patients sur les risques du conditionnement myéloablatif grâce à des supports pédagogiques;
- refléter également le fait que la surveillance des patients doit avoir lieu au moins une fois par an également dans l'étude de registre REG-501 et prolonger la surveillance semestrielle dans l'étude de suivi à long terme LTF-303 jusqu'à 5 ans (la surveillance sera ensuite effectuée sur une base annuelle).

## Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour Zynteglo.
- Le PRAC a examiné la totalité des données soumises au cours de la saisine concernant le développement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) dans le cadre d'un essai clinique mené chez deux patients atteints de drépanocytose traités par le médicament expérimental bb1111 transduit avec le même vecteur lentiviral que celui présent dans Zynteglo (bétibéglogène autotemcel ou beti-cel), y compris les réponses soumises par écrit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Le PRAC a également pris en considération les opinions exprimées par les experts du CTI.
- Le PRAC a noté que, sur la base de l'examen approfondi des informations disponibles sur le site d'intégration trouvé dans l'un des cas signalés de LMA, le gène VAMP4 n'est pas connu pour être associé à l'oncogénicité; par conséquent, un lien causal entre l'événement oncogénique et l'intégration du vecteur lentiviral sur le site du gène VAMP4 est considérée comme peu probable.
- Le PRAC a également conclu que les mutations post-traitement détectées chez un deuxième patient atteint de LMA traité par bb1111 chez lequel les cellules leucémiques ne contenaient pas le vecteur lentiviral, sont très probablement liées au conditionnement myéloablatif. Le PRAC a également considéré, sur la base des connaissances scientifiques relatives au stress prolifératif et à son impact sur les patients, qu'une augmentation du stress de la moelle osseuse due au faible nombre de cellules administrées et à l'absence de réponse clinique est susceptible d'avoir contribué au développement d'une LMA dans les cas signalés.
- Les données non cliniques et de qualité disponibles n'ont pas non plus mis en évidence une augmentation du risque tumorigène par transduction des cellules au moyen du vecteur lentiviral utilisé dans Zynteglo et bb111.
- Le PRAC a conclu que, dans l'ensemble, rien ne prouve que l'intégration du vecteur soit impliquée dans le développement des événements de LMA signalés avec le médicament bb1111 et que, par conséquent, le risque de LMA associé à Zynteglo demeure inchangé. Comme pour d'autres thérapies géniques, l'oncogenèse insertionnelle reste un risque potentiel important également pour Zynteglo et le PRAC a recommandé que les patients soient également surveillés au moins une fois par an pour les syndromes myélodysplasiques en plus de la leucémie ou du lymphome (y compris une NFS complète). Des modifications visant à renforcer les informations sur le produit à cet égard ont été recommandées en conséquence.
- Le PRAC a également approuvé des messages clés révisés pour les supports pédagogiques afin de renforcer les informations sur les risques associés au conditionnement myéloablatif et de souligner davantage la surveillance périodique des patients à la recherche de tumeurs malignes après le traitement par Zynteglo. Le PRAC a également recommandé d'apporter des modifications au plan de gestion des risques afin de refléter ces mesures et de clarifier les fréquences d'analyse du site d'intégration dans les études de suivi à long terme.

Au vu des éléments ci-dessus, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Zynteglo reste favorable, sous réserve des conditions de l'autorisation de mise sur le marché convenues et des modifications convenues relatives aux informations sur le produit et à d'autres mesures de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Zynteglo

#### **Projet d'avis du CTI**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC et du projet d'avis du CHMP préparé par le CTI, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de la recommandation.

Ce médicament n'est plus autorisé