

**IV. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Tudományos következtetések

2021. február 18-án a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében, a farmakovigilancia adatok következményeképp az Európai Bizottság véleményt kért az Ügynökségtől arra vonatkozóan, hogy a Zynteglo forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a bb1111 gyógyszerkészítményt sarlósejtes anémiában (SCD) szenvedő betegeknél alkalmazták, 2 esetben számoltak be mielodiszpláziás szindrómáról (MDS) és 2 esetben akut mieloid leukémiáról (AML). A 2 MDS-es esetből egyet nem erősítettek meg, egy betegnél pedig a betegség később AML-lé progrediált, így 2 betegnél előforduló 3 eseményt vizsgáltak tovább.

Mivel a bb1111 a Zynteglo-val azonos lentivírus-vektort (betibeglogen-autotemcel vagy beti-cel) tartalmaz, a bb1111-gyel végzett kezelés és az AML kialakulása közötti összefüggésre vonatkozó bármely következtetés következményekkel járhat a Zynteglo előny-kockázat profiljára nézve. A Zynteglo-t transzfúziófüggő thalassaemia kezelésére engedélyezték 12 évnél idősebb, nem  $\beta_0/\beta_0$  genotípusú betegek esetén, akik számára nem áll rendelkezésre megfelelő HSC donor, míg a bb1111 jelenleg egyetlen országban sem engedélyezett az SCD kezelésére.

A PRAC a fejlett terápiákkal foglalkozó bizottság (CAT) szakértőivel szoros együttműködésben áttekintette az összes rendelkezésre álló adatot az akut mieloid leukémia (AML) sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegeknél történő kialakulására vonatkozóan, ami a Zynteglo-ban is megtalálhatóval (betibeglogen-autotemcel vagy beti-cel) azonos lentivírus-vektort tartalmazó bb1111 gyógyszerkészítmény mellett következett be, illetve az AML/MDS eseteknél alkalmazott bb1111 készítmény minőségére, valamint a Zynteglo-ra vonatkozó minőségi, nem klinikai és klinikai/forgalomba hozatal utáni adatokat.

### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A sarlósejtes vérszegénységben szenvedő populáció jelentősen eltér a  $\beta$ -thalassaemiában szenvedő populációtól a betegség jellemzői és tünetei, a konzervatív kezelési lehetőségek és a hosszú távú komplikációk tekintetében.

A jelen betérjesztésen keresztül benyújtott adatok és vizsgálatok alapján az onkogén eseménynek a lentivirális vektor (LVV) integrációs helyén zajló VAMP4 integrációjával való ok-okozati összefüggése, valamint a VAMP4 közvetlen szerepe nem valószínű az AML kialakulásában az SCD-s esetek egyikében. A lehetséges alternatív útvonalak alapos vizsgálatával – amennyire a jelenlegi tudományos ismeretek és módszerek alapján lehetséges – kizárták az integrációs helyek AML kialakulásában betöltött szerepét.

Másrészt a kezelési eljárással (mieloablatív kondicionálás, HSCT) és a gyógyszerkészítménnyel (a hematopoietikus őssejtek és progenitor sejtek (HSPC-k) alacsony dózisa, viszonylag alacsony vektor kópiaszám (VCN)) kapcsolatos számos kockázati tényező, melyek esetleg a klinikai hatás elmaradásában nyilvánulhatnak meg, hozzájárulhatott a HSPC-eket érő proliferatív stresszhez, ez pedig együttesen hozzájárulhatott az AML kialakulásához a két jelentett esetben SCD-s betegeknél.

Az AML-es betegeknél alkalmazott bb1111 készítmény minőségét illetően valamennyi felszabadítási előírás teljesült.

Értékelték a Zynteglo-ra vonatkozó 4 klinikai fejlesztési vizsgálatban (HGB-204, HGB-205, HGB-207 és 212) szereplő 63 vizsgálati alany adatait. Az adatok alapján a kezelés jól tolerálható, többnyire nem súlyos mellékhatásokkal jár. Ötven súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek 29 alanyánál, melyek közül 13 a gyógyszerkészítmény infúziója előtt jelentkezett, és ezeket a vizsgálati eljárásoknak, a mobilizációnak és az aferézisnek tulajdonították. A fennmaradó 37 súlyos nemkívánatos esemény a kezelés során fordult elő, és 22 alanyánál jelentkezett. A beti-cel kezelésben részesült betegeknél nem

fordult elő léprepedés (potenciális kockázat). A nemkívánatos események közül egy volt súlyos, 3. fokú thrombocytopenia, 16 pedig nem súlyos thrombocytopenia, ezeket a készítménnyel valószínűleg összefüggőnek vagy összefüggőnek ítélték. Az egyéb, a gyógyszerkészítménnyel összefüggőnek vagy valószínűleg összefüggőnek ítélt események többségében összhangban voltak a beti-cel készítményben alkalmazott DMSO kriotartósítószer mellékhatásaival. A késleltetett vérlemezke-megtapadás a Zynteglo azonosított kockázataként szerepel a biztonságossági aggályok között, és azt a kezelést követően szorosan nyomon követik. Egy alkalommal fordult elő orrvérzés, egyéb, a thrombocytopeniával összefüggő súlyos vérzéses esemény nem volt a beti-cellel kezelt betegeknél.

A forgalomba hozatalt követően az egyetlen Zynteglo-val kezelt betegnél a 27. napon a neutrofilek megtapadása mellett kedvező eredményt értek el. A beteg jelenleg nem igényel transfúziót. A vérkép alapján a 61. napon a Hb 11,2 g/dl, a vérlemezkek száma pedig stabilan 29 000/μl volt (2021. április 12. – nincs vérlemezke-megtapadás, ami definíció szerint tartósan > 20 000 vérlemezke/μl lenne).

A β-thalassaemiában szenvedő összes betegnél elvégzett integrációs célhely-elemzések (ISA) továbbra sem mutattak ki klonális dominanciát, és a kezelést követő 71,8 hónap során nem fordult elő rosszindulatú betegség (leukémia/MDS/limfóma vagy egyéb) (az engedély második megújítása során elvégzett értékelésből származó adatok).

Összességében nincs bizonyíték arra, hogy a vektorok integrációjának szerepe lenne a két AML-es esemény kialakulásában. A mieloablatív kondicionálás során alkalmazott buszulfánhoz, az alapbetegséghez és a nem megfelelő terápiás válaszhoz kapcsolódó egyéb kockázati tényezők is hozzájárulhattak az AML kialakulásához két SCD-s esetben. A bb1111 gyógyszerkészítményhez közvetlenül kapcsolódó kockázati tényezők (a HSPC alacsony dózisa, viszonylag alacsony VCN, a klinikai hatás elmaradása) a Zynteglo esetében alacsonynak tekinthetők, és nem valószínű, hogy jelentősen hozzájárulnak a TDT betegek esetében jelentett fokozott AML-kockázathoz. A magához a transzplantációs eljárásához kapcsolódó kockázati tényezőket már az eredeti feltételes jóváhagyás idején mérlegelték az előny-kockázat értékelése során.

Mindkét alany, akiknél AML alakult ki a bb1111 kezelést követően, a Zynteglo-val kapcsolatos vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően jelenleg alkalmazott adagokhoz képest alacsony sejtdózissal, gyűjtött csontvelőből előállított gyógyszerkészítményt kapott (aferezis segítségével nyert, mobilizált perifériás sejtekből készült készítmény). Ha feltételezhetjük, hogy a proliferatív stressz mértéke a transzplantált sejtek mennyiségének csökkentésével emelkedik, akkor a Zynteglo-val kezelt betegeknél alkalmazott magasabb sejtdózis és hosszú távon kitapadó sejtek (CD34hi/+) magasabb aránya miatt a további proliferatív stressz kockázata a csontvelőben alacsonyabbnak tekinthető, mint a két SCD-s betegnél, akiknél AML alakult ki.

Végül pedig a TDT-ben szenvedő betegek esetében a Zynteglo-kezelés várhatóan élethosszig tartó hatással bír, aki terápia kínál olyan betegek számára, akik elviekben alkalmasak lennének HSCT-re, de nem rendelkeznek megfelelő (vagy rokon) donorrall. Mivel a Zynteglo módosított autológ hematopoietikus őssejteken alapul, nem indokolt az egész életen át tartó immunszuppresszív kezelés, ami további előnynek tekinthető a hagyományos allo-HSCT kezeléssel szemben, különösen serdülőkorú betegek esetében.

A betegek utánkövetése érdekében az LTF-303 utánkövető vizsgálatban – a vizsgálat intervenciójás jellege miatt – hosszabb ideig folytatták az esetleges klonális dominancia megállapítása érdekében végzett ISA elemzéseket 6 hónapos időközönként. Javasolt továbbá kihangsúlyozni az alkalmazási előírásban a hematológiai vizsgálatra vonatkozó információkat, feltüntetve, hogy ezekre legalább évente egyszer sort kell keríteni, így lehetővé téve az utánkövetés gyakoribb ütemezését.

A jelen beadványban megadott információk alapján az alábbi következtetések vonhatók le:

- A vektor inszerciójás helye, a VAMP4 látszólag nem bír onkogén hatással

- Mindkét beteg esetén, akiknél AML alakult ki, a kezelés utáni mutációk nagy valószínűséggel a mieloablatív kondicionálással és az SCD-ben szenvedő betegeknek a rosszindulatú hematológiai elváltozások a háttérben eleve fennálló kockázatával függnek össze.
- Az SCD-ben szenvedő populációban fokozott a rosszindulatú hematológiai elváltozások kiindulási kockázata
- Az SCD-ben szenvedő populáció az alapbetegség jellemzői és tünetei, a konzervatív kezelési lehetőségek és a hosszú távú komplikációk tekintetében jelentősen eltér a  $\beta$ -thalassaemiában (TDT) szenvedő populációtól.
- A TDT-s populáció és az SCD-s populáció közös jellemzője a mieloablatív kezeléssel járó kockázat, mivel a Zynteglo-ra vonatkozó kezelés előtti kondicionálás megegyezik a bb1111 esetében leírt követelményekkel. Ezt a kockázatot már a Zynteglo feltételes forgalombahozatali engedélyének (CMA) értékelése során mérlegelték, és az alkalmazási előírás is kiterjed rá.
- Mindkét alany, akiknél AML alakult ki a bb1111 kezelést követően, a Zynteglo-val kapcsolatos vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően jelenleg alkalmazott adagokhoz képest alacsony sejtdózissal, gyűjtött csontvelőből előállított gyógyszerkészítményt kapott (aferézis segítségével nyert, mobilizált perifériás sejtekből készült készítmény). Mivel a Zynteglo-val kezelt betegeknek alkalmazott magasabb sejtdózis és hosszú távon kitapadó sejtek (CD34hi/+) magasabb aránya miatt a további proliferatív stressz kockázata a csontvelőben alacsonyabbnak tekinthető, mint a két SCD-s betegnél, akiknél AML alakult ki.

Figyelembe véve a fent tárgyalt adatok összességét, valamint azt, hogy a klinikai vizsgálatban nem fordult elő rosszindulatú hematológiai betegség a beti-cel alkalmazása mellett a TDT-s populációban a 7 éves utánkövetési idő alatt, a PRAC a CAT szakértőivel szoros együttműködésben arra a következtetésre jutott, hogy a Zynteglo előny-kockázat profilja továbbra is pozitív marad, de javasolták a kísérőiratok és a kockázatkezelési terv módosítását a következők szerint:

- a dokumentumokba bele kell foglalni, hogy a betegeket a leukémia vagy limfóma mellett mielodiszplázia szempontjából is ellenőrizni kell;
- egyértelművé kell tenni, hogy a betegeket évente legalább egyszer ellenőrizni kell egy 15 éves időszakon keresztül;
- az oktatóanyagok segítségével megfelelőbb tájékoztatást kell nyújtani a betegek számára a mieloablációs kondicionálás kockázataira vonatkozóan;
- tükröznie kell azt is, hogy a betegeket az REG-501 regisztrációs vizsgálatban is évente legalább egyszer ellenőrizni kell, és a 6 havonkénti ellenőrzést az LTF-303 hosszú távú utánkövető vizsgálatban ki kell terjeszteni legfeljebb 5 évre (ezt követően az ellenőrzést évente fogják végezni).

#### **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást a Zynteglo vonatkozásában.
- A PRAC a felkérés során megvizsgálta két, sarlósejtes vérszegénységben szenvedő, a Zynteglo-val azonos lentivírus-vektor (betibeglogen-autotemcel, vagy beti-cel) segítségével módosított, bb1111 vizsgálati készítménnyel kezelt betegnél egy klinikai vizsgálat során kialakult akut mieloid leukémiára (AML) vonatkozó adatok összességét, beleértve a forgalombahozatali

engedély jogosultja által írásban benyújtott válaszokat is. A PRAC továbbá megvizsgálta a CAT szakértői által kifejtett szempontokat.

- A PRAC megállapította, hogy a jelentett AML-es esetek egyikében talált integrációs helyről rendelkezésre álló információk átfogó áttekintése alapján nem ismert, hogy a VAMP4 gén onkogén hatással bírna, ezért az onkogén esemény és a lentivírus-vektor a VAMP4 helyen történő integrálása közötti ok-okozati összefüggés valószínűtlennek tekinthető.
- A PRAC azt is megállapította, hogy egy második, bb1111-gyel kezelt, AML-es betegnél, akinél a leukémiás sejtek nem tartalmazták a lentivírus-vektort, az észlelt kezelés utáni mutációk nagy valószínűséggel a mieloablatív kondicionálással állnak összefüggésben. A PRAC a proliferatív stresszre és annak a betegekre gyakorolt hatására vonatkozó tudományos ismeretek alapján továbbá megvizsgálta, hogy az alkalmazott alacsony sejtszám és a klinikai válasz elmaradása miatt megnövekedett csontvelői stressz hozzájárulhatott-e az AML kialakulásához a jelentett esetekben.
- A rendelkezésre álló nem klinikai és minőségi adatok sem utaltak a daganatkeltő kockázat fokozódására a Zynteglo-ban és bb111-ben alkalmazott lentivírus-vektor segítségével végzett sejtmodosítás miatt.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy összességében nincs bizonyíték arra, hogy a vektor integrációjának szerepe lenne a bb1111 kapcsán jelentett AML-es események kialakulásában, és így az AML Zynteglo-val kapcsolatos kockázata változatlan marad. Más génterápiákhoz hasonlóan az inszerciók onkogenezis továbbra is fontos potenciális kockázatot jelent a Zynteglo esetében is, és a PRAC javasolta, hogy a betegeket legalább évente egyszer ellenőrizzék a leukémia és a limfóma mellett a mielodiszplázia szempontjából is (beleértve a teljes vérképet). Ennek megfelelően módosításokat javasoltak a kísérőiratok jobbá tétele érdekében.
- A PRAC továbbá megállapodott az oktatási anyagokban használt, felülvizsgált kulcsfontosságú üzenetekben, hogy megerősítse a mieloablatív kondicionálással összefüggő kockázatokra vonatkozó információkat, és még jobban kihangsúlyozza annak fontosságát, hogy a Zynteglo-kezelést követően a betegek rosszindulatú daganatok miatti időszakos ellenőrzését elvégezzék. A PRAC továbbá javasolta a kockázatkezelési terv módosítását is, hogy az tükrözze ezeket az intézkedéseket, és tisztázza az integrációs hely elemzésének gyakoriságát a hosszú távú utánkövetési vizsgálatokban.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy ítélte meg, hogy a Zynteglo előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalombahozatali engedélyekben szereplő feltételek, illetve a terméktájékoztató elfogadott módosításai és az egyéb kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A bizottság ennek következményeként a Zynteglo-ra vonatkozó forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.

#### **A CAT véleménytervezete**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CAT egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

#### **A CHMP véleménye**

A PRAC ajánlásának és a CHMP CAT által elkészített véleménytervezetének áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.