

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Op 18 februari 2021 heeft de Europese Commissie op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking het Geneesmiddelenbureau om advies gevraagd over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Zynteglo moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

In een klinisch onderzoek waarbij het geneesmiddel bb1111 werd toegediend aan patiënten met sikkelcelziekte (SCD) werden vier voorvallen gemeld met betrekking tot twee gevallen van myelodysplastisch syndroom (MDS) en twee gevallen van acute myeloïde leukemie (AML). Van de twee MDS-gevallen werd er één niet bevestigd en bij één patiënt verergerde de ziekte later tot AML; drie voorvallen bij twee patiënten werden verder beoordeeld.

Aangezien bb1111 dezelfde lentivirale vector bevat als Zynteglo (betibeglogene autotemcel, oftewel beti-cel), hadden conclusies over het verband tussen de behandeling met bb1111 en de ontwikkeling van AML gevolgen gehad kunnen hebben voor de baten-risicoverhouding van Zynteglo. Zynteglo is goedgekeurd voor de behandeling van transfusie-afhankelijke thalassemie bij patiënten >12 jaar met een non- β^0/β^0 -genotype voor wie geen compatibele HSC-donor beschikbaar is, terwijl bb1111 voor SCD op dit moment in geen enkel land is goedgekeurd.

In nauwe samenwerking met de deskundigen van het Comité voor geavanceerde therapieën (CAT) beoordeelde het PRAC alle beschikbare gegevens met betrekking tot de ontwikkeling van acute myeloïde leukemie (AML) bij patiënten met sikkelcelziekte die optrad bij het geneesmiddel bb1111 dat dezelfde lentivirale vector bevatte als Zynteglo (betibeglogene autotemcel, oftewel beti-cel), de kwaliteit van het middel bb1111 dat werd toegediend aan de AML/MDS-gevallen, alsook kwalitatieve, niet-klinische en klinische gegevens / gegevens na het in de handel brengen van Zynteglo.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

De sikkelcelziektepopulatie verschilt in termen van ziektekenmerken en symptomen, conservatieve behandelopties en langdurige complicaties aanzienlijk van de β -thalassemiepopulatie.

Op basis van de gegevens en onderzoeken die via deze verwijzing werden overgelegd, wordt een causaal verband tussen het oncogene voorval en de integratie van de lentivirale vector (LVV) op de integratieplaats VAMP4 en de directe rol van VAMP4 bij de ontwikkeling van AML in een van de SCD-gevallen onwaarschijnlijk geacht. Grondig onderzoek heeft mogelijke alternatieve routes voor de betrokkenheid van de integratieplaats bij de ontwikkeling van AML uitgesloten, voor zover dit op basis van de huidige wetenschappelijke kennis en methoden mogelijk is.

Anderzijds hebben verschillende risicofactoren die verband houden met de behandelprocedure (myeloablatieve conditionering, HSCT), het geneesmiddel (lage dosis hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC's) en een relatief laag aantal vectorkopieën (VCN)), die zich mogelijk laten vertalen in een gebrek aan waargenomen klinisch effect, mogelijk allemaal bijgedragen tot proliferatieve stress op HSPC's en in twee gemelde gevallen bij SCD-patiënten mogelijk bijgedragen aan de ontwikkeling van AML.

Wat betreft de kwaliteit van het middel bb1111 dat de AML-patiënten toegediend kregen, werd aan alle vrijgiftespecificaties voldaan.

Er werden gegevens beoordeeld van 63 proefpersonen in vier klinische ontwikkelingsonderzoeken voor Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 en HGB-212). De gegevens weerspiegelen een goed verdragen behandeling met meestal niet-ernstige bijwerkingen. Bij 29 proefpersonen werden 50 ernstige bijwerkingen gemeld, waarvan er 13 optraden vóór de infusie van het geneesmiddel en werden

toegeschreven aan de onderzoeksprocedures, mobilisatie en aferese. De overige 37 ernstige bijwerkingen waren gerelateerd aan de behandeling en traden op bij 22 proefpersonen. Er traden geen gevallen op van miltruptuur bij patiënten die werden behandeld met beti-cel (potentieel risico). Er trad één ernstige geval van trombocytopenie graad 3 op; 16 gevallen van trombocytopenie waren niet ernstig en werden als gerelateerd of mogelijk gerelateerd beoordeeld. De meeste andere voorvallen die werden toegeschreven aan of mogelijk verband hielden met het geneesmiddel, kwamen overeen met bijwerkingen van het in beti-cel gebruikte DMSO-cryo-conserveermiddel. Vertraagde bloedplaatjesinplanting wordt als een van de veiligheidsrisico's opgenomen als een vastgesteld risico voor Zynteglo en wordt na de behandeling nauwlettend gecontroleerd. Naast één geval van epistaxis traden tot nu toe geen andere ernstige bloedingsoorvallen op in samenhang met trombocytopenie bij patiënten die met beti-cel werden behandeld.

De enige patiënt die na het in de handel brengen met Zynteglo werd behandeld, volgde een gunstige kuur met neutrofieleninplanting op dag 27. De patiënt heeft momenteel geen transfusie nodig. Het bloedbeeld toonde een Hb van 11,2 g/dl en de bloedplaatjes zijn stabiel op 29 000 / μ l op dag 61 (12 april 2021 geen bloedplaatjesinplanting, wat wordt gedefinieerd als aanhoudend $>20\ 000$ pts/ μ l).

De integratieplaatsanalyses (ISA) die bij alle proefpersonen met β -thalassemie werden uitgevoerd, bleven onopvallend wat betreft de klonale dominantie en er trad geen maligniteit (leukemie/MDS/lymfoom of overige) op binnen een maximale follow-up tijd van 71,8 maanden na de behandeling (gegevens verkregen uit de tweede verlengingsbeoordeling).

Over het geheel genomen is er geen bewijs dat de vectorintegratie betrokken is bij de ontwikkeling van de twee AML-voorvallen. Andere risicofactoren in verband met het gebruik van Busulfan voor myeloablatieve conditionering, onderliggende ziekte, evenals een slechte behandelrespons kunnen in twee gevallen van SCD hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van AML. De risicofactoren die rechtstreeks verband houden met het geneesmiddel bb1111 (lage dosis HSPC, relatief lage VCN, gebrek aan klinisch effect) worden voor Zynteglo als laag beschouwd en dragen waarschijnlijk niet substantieel bij aan een verhoogd risico op AML dat is gemeld voor TDT-patiënten. De risicofactoren in verband met de transplantatieprocedure zelf waren al meegenomen in de baten-risicobeoordeling ten tijde van de initiële voorwaardelijke goedkeuring.

Beide proefpersonen die na behandeling met bb1111 AML ontwikkelden, kregen een geneesmiddel toegediend dat was gemaakt van geoogst beenmerg met een lage celdosis ten opzichte van de huidige doses die werden gebruikt in de onderzoeken met Zynteglo en in de periode na het in de handel brengen (product gemaakt van door aferese verkregen perifere gemobiliseerde cellen). Als kan worden aangenomen dat de mate van proliferatieve stress toeneemt bij een dalende getransplanteerde celdosis, dan wordt een risico op extra proliferatieve stress op het beenmerg vanwege de hogere celdosis en het hogere percentage langdurig geïmplanteerde cellen (CD34hi/+) die worden toegediend aan patiënten die met Zynteglo worden behandeld, geacht lager te zijn dan bij de twee SCD-patiënten die AML ontwikkelden.

Tot slot biedt de behandeling met Zynteglo de patiënten met TDT, die in principe in aanmerking zouden komen voor HSCT maar geen compatibele (gerelateerde) donor hebben, een causale behandeloptie met een verwacht levenslang effect. Aangezien Zynteglo is gebaseerd op getransduceerde autologe hematopoëtische stamcellen is een levenslange immunosuppressieve therapie niet aangewezen, wat wordt beschouwd als een bijkomend voordeel ten opzichte van conventionele allo-HSCT-behandeling, met name met betrekking tot adolescentie patiënten.

Met het oog op de follow-up van de patiënt wordt in het follow-uponderzoek LTF-303 voor ISA gedurende een langere periode een frequentie van eenmaal per zes maanden aangehouden in verband met mogelijke klonale dominantie, gezien het interventionele karakter van het onderzoek. Verder wordt voorgesteld de informatie over hematologisch onderzoek in de SPC te versterken door te vermelden dat dit ten minste jaarlijks moet plaatsvinden, om frequentere follow-upschema's mogelijk te maken.

Op basis van de via deze verwijzing verstrekte informatie kan worden geconcludeerd dat:

- de vectorinsertieplaats VAMP4 niet in verband lijkt te staan met oncogeniciteit;
- mutaties na behandeling die werden waargenomen bij beide patiënten die AML ontwikkelden, hoogstwaarschijnlijk gerelateerd zijn aan de myeloablatieve conditionering en aan een onderliggend risico op hematologische maligniteit bij patiënten met SCD;
- de SCD-populatie bij baseline een verhoogd risico heeft op hematologische maligniteiten;
- de SCD-populatie aanzienlijk verschilt van de β -thalassemie-populatie (TDT-populatie) in termen van kenmerken en symptomen van de onderliggende ziekte, conservatieve behandelopties en langdurige complicaties;
- de TDT-populatie en de SCD-populatie het aan de myeloablatieve behandeling verbonden risico delen doordat voor Zynteglo dezelfde preconditioneringseisen gelden als voor bb1111. Dit risico werd al in aanmerking genomen tijdens de beoordeling van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen (CMA) van Zynteglo en is opgenomen in de SPC;
- Beide proefpersonen die na behandeling met bb1111 AML ontwikkelden, kregen een geneesmiddel toegediend dat was gemaakt van geogst beenmerg met een lage celdosis ten opzichte van de huidige doses die werden gebruikt in de onderzoeken met Zynteglo en in de periode na het in de handel brengen (product gemaakt van door aferese verkregen perifere gemobiliseerde cellen). Vanwege de hogere celdosis en het hogere percentage langdurig geïmplanteerde cellen (CD34hi/+) die worden toegediend aan patiënten die met Zynteglo worden behandeld, wordt een risico op extra proliferatieve stress op het beenmerg geacht lager te zijn dan bij de twee SCD-patiënten die AML ontwikkelden.

Rekening houdend met alle hierboven besproken gegevens en met het feit dat er gedurende een follow-upperiode van zeven jaar bij de TDT-populatie geen enkel geval van hematologische maligniteit optrad in het klinische onderzoek met beti-cel, concludeerde het PRAC, in nauwe samenwerking met de deskundigen van het CAT, dat de baten-risicoverhouding voor Zynteglo positief blijft, maar deed het de aanbeveling de productinformatie en het risicobeheerplan te wijzigen om

- toe te voegen dat patiënten naast leukemie of lymfoom ook gecontroleerd moeten worden op myelodysplasie;
- te verduidelijken dat patiënten gedurende de periode van 15 jaar ten minste eenmaal per jaar moeten worden gecontroleerd;
- patiënten via het voorlichtingsmateriaal beter te informeren over de risico's van de myeloablatieve conditionering;
- ook weer te geven dat patiënten ten minste eenmaal per jaar ook in het registeronderzoek REG-501 moeten worden gecontroleerd en de zesmaandelijks controle in het langlopende follow-uponderzoek LTF-303 tot vijf jaar te verlengen (daarna zal de controle jaarlijks worden uitgevoerd).

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Zynteglo in aanmerking genomen;
- het PRAC heeft het geheel aan tijdens de verwijzing ingediende gegevens met betrekking tot de ontwikkeling van acute myeloïde leukemie (AML) in een klinisch onderzoek bij twee patiënten met sikkelcelziekte die werden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel bb1111 dat was getransduceerd met dezelfde lentivirale vector als Zynteglo (betibeglogene autotemcel, oftewel beti-cel), in aanmerking genomen, met inbegrip van de antwoorden die de vergunninghouder schriftelijk had ingediend. Het PRAC nam ook de standpunten in aanmerking die door deskundigen van het CAT werden geuit;
- het PRAC merkte op dat op basis van de uitgebreide beoordeling van beschikbare informatie over de integratieplaats die werd gevonden in een van de gemelde gevallen van AML, niet kan worden vastgesteld dat het VAMP4-gen verband houdt met oncogeniteit. Een causaal verband tussen het oncogene voorval en de integratie van de lentivirale vector op de VAMP4-locatie wordt derhalve onwaarschijnlijk geacht;
- het PRAC concludeerde ook dat mutaties na behandeling die werden aangetroffen bij een tweede AML-patiënt die werd behandeld met bb1111 en bij wie de leukemische cellen geen lentivirale vector bevatten, hoogstwaarschijnlijk verband houden met de myeloablatieve conditionering. Het PRAC was op basis van de wetenschappelijke kennis over proliferatieve stress en de invloed ervan op patiënten ook van oordeel dat verhoogde beenmergstress door het lage aantal toegediende cellen en het ontbreken van klinische respons mogelijk heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van AML in de gemelde gevallen;
- beschikbare niet-klinische en kwalitatieve gegevens wezen ook niet op een verhoogd tumorigeen risico door transductie van cellen met de lentivirale vector die werd gebruikt bij Zynteglo en bb1111;
- het PRAC concludeerde dat er over het geheel genomen geen bewijs is dat de vectorintegratie betrokken is bij de ontwikkeling van de AML-voorvallen die voor bb1111 zijn gemeld, en het risico op AML in verband met Zynteglo blijft als zodanig ongewijzigd. Net als bij andere gentherapieën blijft insertionele oncogenese een belangrijk potentieel risico voor Zynteglo en het PRAC heeft aanbevolen om patiënten naast leukemie of lymfoom ook ten minste eenmaal per jaar te controleren op myelodysplasie (waaronder een volledig bloedbeeld). Dienovereenkomstig werden wijzigingen aanbevolen om de productinformatie in dit verband te versterken;
- het PRAC heeft ook overeenstemming bereikt over herziene kernboodschappen voor het voorlichtingsmateriaal om de informatie over de risico's in verband met myeloablatieve conditionering te versterken en de periodieke controle van patiënten op maligniteiten na behandeling met Zynteglo verder te benadrukken. Het PRAC deed ook de aanbeveling het risicobeheerplan te wijzigen om deze maatregelen weer te geven en de frequenties voor integratieplaatsanalyse in langlopende follow-uponderzoeken te verduidelijken.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-ricoverhouding van Zynteglo gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en andere risicobeperkende maatregelen.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Zynteglo aanbevolen.

Ontwerpadvies van het CAT

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CAT in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC en het door het CAT opgestelde ontwerpadvies van het CHMP stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd