

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Med anledning av säkerhetsdata begärde Europeiska kommissionen den 18 februari 2021, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av Zynteglo skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Fyra händelser som rörde två fall av myelodysplastiskt syndrom (MDS) och två fall av akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats i en klinisk prövning där läkemedlet bb1111 administrerades till patienter med sicklecellanemi. Ett av de två MDS-fallen bekräftades inte, en patient progredierade senare till AML som sådan och för ytterligare tre händelser hos två patienter gjordes en närmare utvärdering.

Eftersom bb1111 innehåller samma lentivirala vektor som Zynteglo (betibeglogene autotemcel, eller beti-cel) kan slutsatser om sambandet mellan behandling med bb1111 och utveckling av AML ha påverkat nytta-riskförhållandet för Zynteglo. Zynteglo är godkänt för behandling av patienter från 12 års ålder med transfusionsberoende betatalassemi som inte har en β^0/β^0 -genotyp och som saknar en matchande HSC-donator, medan bb1111 för sicklecellanemi för närvarande inte är godkänt i något land.

I nära samarbete med experterna från kommittén för avancerade terapier (CAT) granskade PRAC alla tillgängliga uppgifter om utvecklingen av akut myeloisk leukemi (AML) hos patienter med sicklecellanemi som inträffade med läkemedlet bb1111 som innehåller samma lentivirala vektor som även ingår i Zynteglo (betibeglogene autotemcel, eller beti-cel), kvaliteten på det bb1111 som administrerades till AML-/MDS-fallen, samt kvalitet, icke-kliniska och kliniska data/data efter godkännande för försäljning av Zynteglo.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Populationen med sicklecellanemi skiljer sig väsentligt från populationen med betatalassemi i fråga om sjukdomskaraktäristika och symtom, konservativa behandlingsalternativ och långsiktiga komplikationer.

Baserat på de data och undersökningar som lämnats in genom denna hänskjutning anses det osannolikt att det skulle finnas ett orsakssamband mellan den onkogen händelsen med integrering av den lentivirala vektorn vid integrationsstället VAMP4 och en direkt roll för VAMP4 för utvecklingen av AML hos ett av fallen av sicklecellanemi. Noggranna undersökningar av möjliga alternativa vägar för medverkan av integrationsstället vid utveckling av AML har uteslutits så långt detta är möjligt utifrån aktuella vetenskapliga kunskaper och metoder.

Å andra sidan kan flera riskfaktorer relaterade till behandlingsförfarandet (myeloablativ konditionering, HSCT) och läkemedlet (låg dos av hematopoetiska stamceller och stamceller (HSPC), relativt litet antal vektorkopior (VCN)), som potentiellt leder till bristande klinisk effekt, alla ha bidragit till proliferativ stress på HSPC-cellerna, vilket sammantaget kan ha bidragit till utvecklingen av AML i två rapporterade fall hos sicklecellpatienter.

När det gäller kvaliteten på bb1111 som AML-patienterna fick var alla specifikationer för frisläppande uppfyllda.

Data från 63 patienter i 4 kliniska utvecklingsstudier av Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 och 212) bedömdes. Dessa data pekar på att behandlingen tolererades väl, med biverkningar som oftast inte var allvarliga. Femtio allvarliga biverkningar rapporterades hos 29 forskningspersoner, varav 13 inträffade före infusion av läkemedlet och tillskrevs studieförfaranden, mobilisering och aferes. De återstående 37 allvarliga biverkningarna var behandlingsrelaterade och inträffade hos 22 patienter. Inga fall av mjältruftur har setts hos patienter som behandlats med beti-cel (potentiell risk). En allvarlig biverkning med trombocytopeni av grad 3 inträffade, 16 fall av trombocytopeni var icke-allvarliga och bedömdes

som möjligen relaterade eller relaterade. De flesta övriga händelser som beskrevs som relaterade eller möjligen relaterade till läkemedlet överensstämde med biverkningarna av det DMSO-kryokonserveringsmedel som används i beti-cel. Fördröjd implantation av trombocyter ingår i säkerhetsproblemen som en identifierad risk med Zynteglo och övervakas noga efter behandling. Förutom ett fall av epistaxis har inga andra allvarliga blödningshändelser hittills inträffat i samband med trombocytopeni hos patienter som behandlats med beti-cel.

För den enda patient som behandlats med Zynteglo efter godkännandet för försäljning var behandlingsförloppet gynnsamt, med neutrofilimplantation på dag 27. Patienten har för närvarande inget behov av transfusioner. Blodstatus visade Hb på 11,2 g/dl och ett stabilt antal trombocyter på 29 000/ μ l på dag 61 (12-april-2021-ingen implantation av trombocyter, vilket definieras som ett kvarstående värde på $> 20\,000$ trombocyter/ μ l).

Insättningsplatsanalys som utfördes på alla betatalassemipatienter fortsatte att visa obetydlig klonal dominans och ingen malignitet (leukemi/MDS/lymfom eller annan malignitet) uppträdde inom en maximal uppföljningstid på 71,8 månader efter behandling (data erhållna från en andra förlängningsbedömning).

Sammantaget finns det inga belägg för att vektorintegrationen är inblandad i utvecklingen av de två AML-händelserna. Andra riskfaktorer relaterade till användning av busulfan för myeloablative konditionering, underliggande sjukdom samt dåligt behandlingssvar kan ha bidragit till utvecklingen av AML i två fall av sicklecellanemi. De riskfaktorer som har direkt samband med bb1111 (låg dos av HSCT, relativt lågt VCN, avsaknad av klinisk effekt) anses vara låga för Zynteglo och bidrar sannolikt inte i någon betydande grad till ökad risk för AML som rapporterats för patienter med transfusionsberoende betatalassemi. Riskfaktorerna i samband med själva transplantationen beaktades redan i nytta-riskbedömningen vid tidpunkten för det första villkorade godkännandet.

Båda patienterna som utvecklade AML efter behandling med bb1111 fick läkemedel som framställdes genom benmärgsaspiration, med låg celldos jämfört med nuvarande doser som använts i Zynteglo-studierna samt efter godkännande för försäljning (läkemedel framställt från perifera mobiliserade celler som erhållits genom aferes). Om det kan antas att graden av proliferativ stress ökar med minskande dos av transplanterade celler, anses den högre celldosen och den högre procentandelen långsiktig planterade celler (CD34hi/+) som erhålls av patienter som behandlas med Zynteglo medföra att risken för ytterligare proliferativ stress på benmärgen är lägre än för de två sicklecellpatienter som utvecklade AML.

För patienter med transfusionsberoende betatalassemi är det slutligen behandling med Zynteglo som erbjuder de patienter som i princip skulle kunna komma i fråga för HSCT men som inte har en matchande (besläktad) donator ett effektivt behandlingsalternativ med förväntad livslång effekt. Eftersom Zynteglo baseras på transducerade autologa hematopoetiska stamceller krävs ingen livslång immunsuppressiv behandling, vilket anses vara en ytterligare fördel jämfört med konventionell allogen HSCT-behandling, särskilt med avseende på ungdomar.

Med tanke på patientuppföljningen har det i uppföljningsstudien LTF-303 införts en längre frekvens på 6 månader för insättningsplatsanalys för eventuell klonal dominans, med tanke på att det rör sig om en interventionsstudie. Vidare föreslås att informationen om hematologisk kontroll i produktresumén ska stärkas genom att det anges att detta ska ske minst en gång per år, för att möjliggöra uppföljningsscheman med kortare intervaller.

Baserat på den information som tillhandahållits i samband med detta hänskjutningsförfarande kan följande slutsatser dras:

- Vektorintegrationsstället VAMP4 verkar inte vara förknippat med onkogenicitet
- De mutationer som upptäckts efter behandling hos de båda patienter som utvecklade AML har med största sannolikhet samband med den myeloablativa konditioneringen och en underliggande risk för hematologisk malignitet hos patienter med sicklecellanemi
- Populationen med sicklecellanemi har en ökad risk vid baslinjen för hematologiska maligniteter
- Populationen med sicklecellanemi skiljer sig väsentligt från populationen med transfusionsberoende betatalassemi (TDT) när det gäller egenskaper hos och symtom på den underliggande sjukdomen, konservativa behandlingsalternativ och långsiktiga komplikationer.
- Eftersom både Zynteglo och bb1111 kräver förbehandling utsätts både TDT-populationen och populationen med sicklecellanemi för den risk som förknippas med myeloablativ konditionering. Denna risk beaktades redan vid bedömningen av Zynteglo enligt reglerna för villkorat godkännande för försäljning och tas upp i produktresumén.
- Båda patienterna som utvecklade AML efter behandling med bb1111 fick läkemedel som framställdes genom benmärgsaspiration, med låg celldos jämfört med nuvarande doser som använts i Zynteglo-studierna samt efter godkännande för försäljning (läkemedel framställt från perifera mobiliserade celler som erhållits genom aferes). På grund av den högre celldosen och den högre procentandelen långsiktigt implanterade celler (CD34hi/+) som erhålls av patienter som behandlas med Zynteglo anses risken för ytterligare proliferativ stress på benmärgen vara lägre än för de två sicklecellpatienter som utvecklade AML.

Efter att ha beaktat alla uppgifter som diskuteras ovan och eftersom inget fall av hematologisk malignitet inträffade i TDT-populationen i den kliniska prövningen med beti-cel under en uppföljningstid på 7 år, drog PRAC i nära samarbete med experterna från CAT slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Zynteglo är fortsatt positivt, men rekommenderade att produktinformationen och riskhanteringsplanen ändrades genom

- tillägg av att patienter även bör övervakas avseende myelodysplasi, förutom leukemi eller lymfom,
- klargörande av att övervakning av patienter bör ske minst en gång om året under en 15-årsperiod,
- bättre information till patienterna om riskerna med myeloablativ konditionering via utbildningsmaterialet,
- att även återspegla att övervakning av patienter bör ske minst en gång om året även i registerstudien REG-501 och att utöka sexmånadersövervakningen i den långsiktiga uppföljningsstudien LTF-303 till upp till 5 år (därefter sker övervakning på årsbasis).

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 med anledning av säkerhetsdata för Zynteglo.
- PRAC beaktade samtliga data som lämnades in under hänskjutningen avseende utvecklingen av akut myeloisk leukemi (AML) i en klinisk prövning hos två patienter med sicklecellanemi som behandlades med prövningsläkemedlet bb1111 transducerat med samma lentivirala vektor som Zynteglo (betibeglogene autotemcel, eller beti-cel), inklusive de svar som

innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen. PRAC beaktade även synpunkterna från experterna i CAT.

- PRAC noterade att enligt den omfattande granskningen av tillgänglig information om integrationsstället som föreligger för ett av de rapporterade fallen av AML framgår det inte att VAMP4-genen skulle vara förknippad med onkogenicitet. Därför anses ett orsakssamband mellan den onkogena händelsen och integrationen av den lentivirala vektorn på VAMP4-stället osannolikt.
- PRAC drog även slutsatsen att de mutationer efter behandling som upptäckts hos en andra AML-patient som behandlats med bb1111 och där leukemicellerna inte innehöll den lentivirala vektorn sannolikt är relaterade till den myeloablativa konditioneringen. Utifrån den vetenskapliga kunskapen om proliferativ stress och dess påverkan på patienter ansåg PRAC även att ökad benmärgsstress på grund av det låga antalet administrerade celler och bristen på kliniskt svar kan ha bidragit till utvecklingen av AML i de rapporterade fallen.
- Inte heller tillgängliga icke-kliniska data och kvalitetsdata pekade på någon ökad tumörrisk på grund av transduktion av celler med den lentivirala vektor som används i Zynteglo och bb1111.
- PRAC drog slutsatsen att det sammantaget inte finns några belägg för att vektorintegrationen är inblandad i utvecklingen av de AML-händelser som rapporterats med bb1111, och att risken för AML förknippad med Zynteglo därmed förblir oförändrad. Liksom för andra genterapier är insertionsonkogenes fortsatt en viktig potentiell risk även för Zynteglo, och PRAC rekommenderade att patienter bör övervakas minst årligen även för myelodysplasi, utöver leukemi eller lymfom (inklusive fullständig blodstatus). Ändringar för att stärka produktinformationen i detta avseende rekommenderades i enlighet med detta.
- PRAC enades även om reviderade huvudbudskap för utbildningsmaterialet för att stärka informationen om riskerna med myeloablativ konditionering och ytterligare betona den regelbundna övervakningen av patienter med avseende på maligniteter efter behandling med Zynteglo. PRAC rekommenderade även ändringar i riskhanteringsplanen för att återspegla dessa åtgärder och klargöra frekvenserna för insättningsplatsanalys i långvariga uppföljningsstudier.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Zynteglo är fortsatt positivt under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandet för försäljning och de överenskomna ändringarna av produktinformationen och andra åtgärder för riskminimering genomförs.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandet för försäljning av Zynteglo ändras.

Utkast till yttrande från CAT

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CAT i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation och CHMP:s utkast till yttrande som utarbetats av CAT instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.