

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Waskyra  $2-10 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### **2.1 Allgemeine Beschreibung**

Waskyra (Etuvetidigen autotemcel) ist eine mit genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für das humane Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) kodiert, transduziert wurden.

### **2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Waskyra enthält Etuvetidigen autotemcel mit einer chargenabhängigen Konzentration einer mit genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Population.

Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeuteln verpackt, die insgesamt eine Infusionsdispersion einer angereicherten Population mit lebensfähigen CD34<sup>+</sup>-Zellen in einer Konzentration von  $2-10 \times 10^6$  Zellen/ml enthalten, die in einer Kryokonservierungslösung suspendiert ist.

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel enthält 10 bis 20 ml Infusionsdispersion.

Die quantitativen Angaben über das Arzneimittel, einschließlich der chargenabhängigen Konzentration und der Anzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel, sind in dem Chargeninformationsblatt, das dem Arzneimittel zur Behandlung beiliegt, enthalten.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml und 55 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionsdispersion.

Eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Waskyra wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), die eine Mutation im WAS-Gen aufweisen und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) angemessen ist und für die kein geeigneter humanes Leukozytenantigen (HLA)-kompatibler verwandter Spender hämatopoetischer Stammzellen zur Verfügung steht.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Waskyra muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt mit Erfahrung in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) angewendet werden, der in der Verabreichung des Arzneimittels und im Management von Patienten geschult ist, die mit dem Arzneimittel behandelt werden.

Bevor mit der Mobilisierung, der Apherese und der Konditionierung mit reduzierter Intensität begonnen wird, muss bestätigt werden, dass die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) für den Patienten angemessen ist.

Ärzte sollten die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel, die zur Vorbehandlung, zur Mobilisierung des peripheren Blutes und zur Konditionierung angewendet werden, heranziehen, um den Patienten angemessen betreuen zu können.

### Dosierung

Waskyra ist nur für die autologe Anwendung bestimmt und sollte einmal verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzigen Infusionsdosis, die eine Dispersion lebensfähiger CD34<sup>+</sup>-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln enthält.

Die zu verabreichende Waskyra-Dosis wird auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt.

Die empfohlene Mindestdosis beträgt  $7 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg Körpergewicht.

Das maximal zu verabreichende Volumen von Waskyra sollte stets < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 6.6).

Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigelegten Chargeninformationsblatt zu entnehmen.

### Vorbehandlung und Konditionierung

Der behandelnde Arzt muss abklären, ob die Verabreichung einer autologen HSVZ-Gentherapie bei dem Patienten klinisch angemessen ist, bevor die Verabreichung von Rituximab und die Konditionierung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Mit der Konditionierung sollte erst begonnen werden, wenn der vollständige Satz an Infusionsbeuteln, aus denen sich die Waskyra-Dosis zusammensetzt, bei der die Behandlung durchführenden Einrichtung eingegangen ist und dort gelagert wurde und die Verfügbarkeit der entnommenen Reservezellen bestätigt ist.

### Mobilisierung und Apherese des peripheren Blutes

Die autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen werden aus mobilisiertem peripherem Blut isoliert. Dies wird durch ein oder mehrere Aphereseverfahren nach der Mobilisierung des peripheren Blutes erreicht.

Um CD34<sup>+</sup>-Zellen für die Herstellung des Arzneimittels und als autologe Reserve zu erhalten, müssen Patienten sich einer Mobilisierung hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ) mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, G-CSF) und Plerixafor, gefolgt von einer Leukapherese, unterziehen.

Für die Herstellung des Arzneimittels wird für die HSVZ-Entnahme ein Gesamtziel von  $40 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg empfohlen. Darüber hinaus sollten mindestens  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg als autologe Reserve entnommen werden. Die Reservezellen können entweder durch Apherese des mobilisierten peripheren Blutes oder durch Knochenmarkentnahme gewonnen werden.

#### Vorbehandlung mit Rituximab und Konditionierungsschema mit reduzierter Intensität

Busulfan und Fludarabin sind die empfohlenen Arzneimittel für die Konditionierung.

|           | <b>Tage vor der<br/>Behandlungsinfusion</b> | <b>Dosierungsschema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Dosis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rituximab | Tag -22 (+/- 1 Tag)                         | <p>Die Infusion einer Einzeldosis von i.v. Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, wird an Tag - 22 (+/- 1 Tag) vor der Infusion von Waskyra empfohlen, um die B-Zellen vor der Behandlung zu depletieren.</p> <p>Die Infusionsrate wird gemäß den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gewählt.</p> <p>Um das Auftreten potenzieller Nebenwirkungen zu verringern, sollte der Rituximab-Infusion eine geeignete medikamentöse Vorbehandlung mit i.v. Antihistaminika, Paracetamol und Steroiden gemäß Standardverfahren vorausgehen. Diese sollten nach 6 Stunden erneut gegeben werden.</p> | 375 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Busulfan  | Tag -4 bis Tag -2                           | <p>Die Patienten erhalten körpergewichtsabhängige Dosen von i.v. Busulfan.</p> <p>Die Patienten erhalten planmäßig insgesamt 8 Dosen, die von Tag -4 bis Tag -2 alle 6 Stunden verabreicht werden. Wenn die Ziel-AUC von 48 000 ng/ml*h (± 10 %) mit 8 Dosen nicht erreicht wird, können zusätzliche Dosen verabreicht werden. Die Dosisgabe wird beendet, wenn die Ziel-AUC vor der achten Dosis erreicht wurde.</p> <p>Die Dosisanpassung wird entsprechend den PK-Werten von Busulfan</p>                                                                                                                                       | <p>Die Anfangsdosis von Busulfan richtet sich nach dem Gewicht des Patienten gemäß dem folgenden Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg/Dosis (&lt; 9 kg);</li> <li>• 1,2 mg/kg/Dosis (9 – 16 kg);</li> <li>• 1,1 mg/kg/Dosis (&gt; 16 – 23 kg);</li> <li>• 0,95 mg/kg/Dosis (&gt; 23 – 34 kg);</li> <li>• 0,8 mg/kg/Dosis (&gt; 34 kg).</li> </ul> <p>Die anschließenden Dosen von Busulfan sollten basierend auf einer zur Messung der PK entnommenen Probe</p> |

|                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                     |                   | <p>durchgeführt, um die kumulative Ziel-AUC von 48 000 ng/ml*h (<math>\pm 10\%</math>) zu erreichen.</p> <p>Die Infusion mit Waskyra-Zellen wird so geplant, dass eine Auswaschzeit von mindestens 24 Stunden ab der letzten Busulfan-Dosis eingehalten wird.</p> | <p>abgeschätzt und entsprechend angepasst werden. Die pharmakokinetische Analyse von Busulfan sollte durch serielle Blutentnahme vor und nach der Infusion von mindestens zwei getrennten Dosen, in der Regel der ersten und fünften Dosis, durchgeführt werden.</p> <p>Der Dosierung von Busulfan sollte besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden, um den kumulativen AUC-Zielwert von 48 000 ng/ml*h (<math>\pm 10\%</math>) zu erreichen. Eine Dosisanpassung sollte durchgeführt werden, wenn die vorhergesagte Gesamt-AUC eine Abweichung von mehr als 10 % vom Zielwert aufweist (die prognostizierte Gesamt-AUC <math>&lt; 43\,200</math> ng/ml*h oder <math>&gt; 52\,800</math> ng/ml*h ist).</p> <p>Die Anzahl der Dosen von Busulfan kann verringert werden, wenn die kumulative vorhergesagte AUC zu hoch ist.</p> |
| Fludarabin                                                                                                                                                                          | Tag -4 und Tag -3 | <p>Fludarabin wird an Tag -4 und Tag -3 jeweils einmal täglich intravenös verabreicht.</p> <p>Die Infusionsrate sollte gemäß den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Fludarabin gewählt werden.</p>                                 | 30 mg/m <sup>2</sup> /Tag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>AUC = area under the concentration-time curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; i.v. = intravenös;<br/>         PK =Pharmakokinetik; m<sup>2</sup> = Quadratmeter</p> |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

#### Prävention und Behandlung von Infektionen während der Vorbehandlung

Zur Prävention und Behandlung von Infektionen, insbesondere in der neutropenischen Phase nach der Konditionierung, sollte die prophylaktische und empirische Anwendung von Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Während des Krankenhausaufenthaltes sollten im Einklang mit den vor Ort geltenden Standards Infektionskontrollmaßnahmen und Isolierungsverfahren angewendet werden.

## Medikamentöse Vorbehandlung

Es wird empfohlen, antiallergische Arzneimittel, wie z. B. intravenöses Chlorpheniramin, 15–30 Minuten vor der Infusion von Waskyra zu verabreichen, um die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion auf die Infusion zu verringern.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Waskyra wurde bei Patienten über einem Alter von 65 Jahren nicht untersucht.

*Patienten, die seropositiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) oder das Hepatitis-C-Virus (HCV) sind*

Waskyra wurde nicht bei Patienten mit HIV-1, HIV-2, aktiver HBV-Infektion oder aktiver HCV-Infektion untersucht. Die Patienten sollten vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV sowie etwaige andere Infektionserreger untersucht werden.

### *Patienten mit schwerwiegenden hämatologischen Erkrankungen*

Waskyra wurde nicht bei Patienten mit Anzeichen von Myelodysplasie, zytogenetischen Veränderungen, die für das myelodysplastische Syndrom und die akute myeloische Leukämie charakteristisch sind, oder anderen schwerwiegenden hämatologischen Erkrankungen untersucht. Eine Behandlung mit Waskyra wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Waskyra bei Patienten im Alter von < 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Waskyra ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt.

Vor der Infusion von Waskyra muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den wesentlichen individuellen Patienteninformationen auf dem Etikett des/der Infusionsbeutel(s) und den Begleitunterlagen von Waskyra übereinstimmt. Wenn mehr als ein Beutel Waskyra benötigt wird, sollte immer nur ein Arzneimittelbeutel auf einmal infundiert werden. Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel muss auch mit den patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusion mit Waskyra wird so geplant, dass eine Auswaschzeit von mindestens 24 Stunden ab der letzten Busulfandosis eingehalten wird.

Der Zeitpunkt des Auftauens und der Infusion von Waskyra sollte abgestimmt werden. Der Zeitpunkt des Beginns der Infusion sollte vorab bestätigt und auf das Auftauen abgestimmt werden, damit Waskyra für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Waskyra sofort nach dem Auftauen zu verabreichen. Die Verabreichung muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Zeitpunkt des Auftauens abgeschlossen werden.

### *Anwendung*

Das Produkt wird als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Wenn mehr als ein Beutel Waskyra zur Verfügung steht, sollte immer nur ein Arzneimittelbeutel auf einmal aufgetaut werden.

Jeder Beutel sollte innerhalb von ca. 30 Minuten mit einer Infusionsrate von maximal 5 ml/kg/h infundiert werden. Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.

Die Patienten sollten vor, während und nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich während 3 Stunden nach der Infusion sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sind über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen nach der Infusion oder bis zur Erholung der Hämatopoese häufig mithilfe eines großen Blutbilds zu überwachen, und auftretende Infektionen sind gemäß den Standardleitlinien und dem medizinischen Ermessen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Verabreichung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Waskyra, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorherige Behandlung mit einer hämatopoetischen Stammzell-Gentherapie oder mit einer allogenen HSZT mit Nachweis von vom Spender stammenden Restzellen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien müssen eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

#### Autologe Anwendung

Waskyra ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Waskyra darf nicht verabreicht werden, wenn die Informationen auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

#### Altersbezogene Nebenwirkungen

Es ist ratsam, die Gentherapie in jüngerem Alter zu verabreichen. Das Risiko einer Autoimmunität vor der Gentherapie sowie das Risiko einer unvollständigen Aufhebung der klinischen Autoimmunität nach einer Gentherapie schienen in der Altersgruppe > 5 Jahre höher zu sein. Außerdem müssen ältere Patienten möglicherweise sorgfältig auf Erkrankungen untersucht werden, die ein höheres Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Konditionierung mit sich bringen.

#### Arzneimittel zur Mobilisierung und Konditionierung sowie Rituximab

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen der Arzneimittel zur Mobilisierung und Konditionierung sowie zu Rituximab sind vor der Planung der Zellentnahme für die Herstellung zu berücksichtigen.

#### Komplikationen im Zusammenhang mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK)

In klinischen Studien wurde über Infektionen und Blutungen im Zusammenhang mit der Verwendung von ZVK berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Komplikationen überwacht werden.

#### Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Es ist bekannt, dass Dimethylsulfoxid (DMSO), einer der sonstigen Bestandteile von Waskyra, schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, hervorrufen könnte. Die Patienten sollten während und nach der Infusion engmaschig beobachtet werden. Vor Beginn der Infusion, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich während 3 Stunden nach der Infusion sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen.

Vor der Infusion sollte sichergestellt werden, dass das verabreichte Gesamtvolumen an DMSO weniger als 1 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten beträgt. Das maximal zu verabreichende Waskyra-Volumen sollte daher < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 6.6).

#### Länger anhaltende Zytopenie und Engraftment-Versagen

Die Patienten können nach der Konditionierung mit reduzierter Intensität und der Waskyra-Infusion mehrere Wochen lang schwere Zytopenien aufweisen, beispielsweise eine schwere Neutropenie, definiert als absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) < 500/μl. Die Patienten sollten über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen nach der Infusion oder bis zur Erholung der Hämatopoese häufig mithilfe eines großen Blutbilds überwacht werden, und etwaige auftretende Infektionen sind gemäß den Standardleitlinien und der medizinischen Einschätzung zu behandeln. Der medizinischen Einschätzung und den Praktiken in der jeweiligen Einrichtung entsprechend sollte eine unterstützende Transfusion von bestrahlten Erythrozytenkonzentraten und Blutplättchen erfolgen.

Engraftment-Versagen ist ein potenziell bedeutendes Risiko. Es ist definiert als Nichterreichen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) > 500 Zellen/μl ohne Anzeichen für eine Rekonstitution des Knochenmarks (d. h. hypozelluläres Mark) bis Tag 60 nach der Waskyra-Infusion. Im Falle anhaltender Neutropenie sollte die Gabe von G-CSF begonnen werden, um die Rekonstitution des Knochenmarks zu fördern; dies kann basierend auf der medizinischen Einschätzung auch früher erfolgen. Wenn das Engraftment-Versagen und die Neutropenie trotz der Anwendung von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor anhalten, wird die Verabreichung der nicht transduzierten autologen Reserve-Stammzellen empfohlen.

#### Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Waskyra auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Waskyra verabreichen, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

#### Serologische Untersuchungen

Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung auf HIV-1/-2, HTLV-1/-2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Akzeptanz des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Waskyra zu gewährleisten.

#### Interferenz mit HIV-Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Waskyra verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (Nucleic Acid Test, NAT) falschpositiv ausfallen.

Patienten, die Waskyra erhalten haben, werden daher aufgrund der Insertion des Provirus des lentiviralen Vektors in Polymerasekettenreaktions- Assays (*polymerase chain reaction*, PCR) voraussichtlich positiv auf HIV getestet, was zu einem falschpositiven HIV-Testergebnis führt. Daher sollten Patienten, die Waskyra erhalten haben, nicht mit einem PCR-basierten Assay auf eine HIV-Infektion gescreent werden.

### Anwendung von antiretroviralen Arzneimitteln

Patienten sollten ab mindestens einem Monat vor der Mobilisierung bis mindestens 7 Tage nach der Waskyra -Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach Exposition gegenüber HIV/HTLV eine Behandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln benötigt, sollte die Einleitung der Behandlung mit Waskyra verschoben werden, bis 6 Monate nach der Exposition ein HIV-/HTLV-Western-Blot und ein Test der Viruslast durchgeführt worden sind.

### Risiko einer Insertionsonkogenese

Nach der Behandlung mit Waskyra besteht ein theoretisches Risiko einer Leukämie oder eines Lymphoms. Im Falle eines Verdachts oder einer Bestätigung eines Malignoms ist der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um ausführliche Anweisungen zur Probenentnahme für die Analyse der Vektor-Integrationsstellen (*Integration Site Analysis, ISA*) und Tests der klonalen Proliferation zu ersuchen (siehe Checkliste zur Untersuchung auf Malignome und Kontaktdaten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Schulungs- und Sicherheitsinformationen).

### Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Waskyra behandelte Patienten dürfen zu keinem Zeitpunkt in der Zukunft Blut, Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden. Diese Informationen sind in der Patientenkarte enthalten, die den Patienten nach der Behandlung auszuhändigen ist.

### Nach der Verabreichung von Waskyra

Nach der Infusion sind die Standardverfahren für das Patientenmanagement nach HSVZ-Transplantation zu befolgen.

Die Viruslast für Zytomegalievirus (*Cytomegalovirus*, CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-simplex-Virus 6 (HSV6) und Adenovirus wird bis Tag +90 wöchentlich durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im peripheren Blut bestimmt. Bei wiederholtem Negativbefund kann das Testintervall nach Tag +90 verlängert werden. Wenn der Patient positiv auf CMV getestet wird, wird gemäß den lokalen Standards eine vorbeugende Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet verabreicht.

Wenn der Patient vor oder nach der Gentherapie EBV-positiv ist und die EBV-Viruslast wiederholt erhöht ist, wird gemäß lokalen Standards eine vorbeugende Therapie mit Rituximab verabreicht.

Der Immunglobulin-G-Serumspiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Infektionen im Zusammenhang mit einer schweren Hypogammaglobulinämie aufgrund einer erkrankungsbedingten Immunschwäche, der Verabreichung von Rituximab und der Konditionierung zu verhindern.

Blutprodukte, die nach der Waskyra-Infusion benötigt werden, sollten bestrahlt werden.

### Langzeitnachsicht

Patienten, die Waskyra erhalten, sollen in eine Nachzulassungsstudie aufgenommen werden und sollten bis zu 15 Jahre nach der Infusion aktiv nachbeobachtet werden. Behandelnde Ärzte sollten jährliche klinische Beurteilungen (einschließlich Hämatologie, Biochemie und Überwachung auf Malignome) gemäß der vereinbarten Nachzulassungsstudie zur Sicherheit planen.

### Schulungs- und Sicherheitsinformationen

Angehörigen der Gesundheitsberufe, die an der Behandlung mit Waskyra von WAS-Patienten beteiligt sind, und den Patienten und/oder ihren Eltern/Betreuern werden Schulungs- und Sicherheitsinformationen zur Verfügung gestellt, um eine fundierte Entscheidungsfindung durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten sowie Eltern/Betreuer auf der Grundlage des bekannten Nutzens und der bekannten Risiken von Waskyra zu erleichtern und die Risiken für die Patienten zu minimieren.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml.

Bei Erwachsenen kann dies je nach dem Volumen des Arzneimittels zwischen 35 mg und 560 mg Natrium pro Dosis betragen. Dies entspricht 2 % bis 28 % der für einen Erwachsenen von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Der theoretische Natriumgehalt im Arzneimittel bei einer pädiatrischen Population kann zwischen 2,3 % und 56 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme für Kinder liegen, dieser Prozentsatz kann jedoch je nach Gewicht, Alter und Arzneimittelvolumen variieren.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Arzneimittelwechselwirkung zwischen zur Mobilisierung und zur myeloablativen Konditionierung angewendeten Arzneimitteln muss berücksichtigt werden.

Patienten sollten ab mindestens einem Monat vor der Mobilisierung bis mindestens 7 Tage nach der Waskyra-Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Waskyra wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird über einen Zeitraum von 6 Wochen vor Verabreichung des Arzneimittels zur Konditionierung zur Vorbereitung auf die Behandlung mit Waskyra oder nach der Behandlung bis zum Abschluss der Immunrekonstitution nach der Behandlung mit Waskyra nicht empfohlen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Waskyra bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien an Tieren zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Etuvetidigen autotemcel durchgeführt.

Vor Beginn eines jeden Mobilisierungszyklus muss ein negativer Serumschwangerschaftstest vorliegen und vor der myeloablativen Konditionierung erneut bestätigt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer müssen ab Beginn der Mobilisierung und über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Verabreichung einer myeloablativen Konditionierung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Siehe auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die Arzneimittel zur Mobilisierung, Vorbehandlung und myeloablativen Konditionierung.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Waskyra in die Muttermilch übergeht oder auf das gestillte Kind übertragen wird. Es liegen keine Daten vor.

Das Stillen sollte während der Konditionierung und der Anwendung von Waskyra aufgrund der potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Konditionierung unterbrochen werden.

Die Entscheidung, nach der Behandlung mit Waskyra zu stillen, sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind im Vergleich zu möglichen unerwünschten Ereignissen aufgrund von Waskyra oder der Grunderkrankung zu berücksichtigen ist.

## Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Waskyra auf die menschliche Fertilität vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Es liegen Daten zum Risiko für Infertilität im Zusammenhang mit einer myeloablativen Konditionierung vor. Es wird daher empfohlen, Möglichkeiten zur Erhaltung der Fertilität wie Kryokonservierung von Samen- oder Eizellen vor der Behandlung in Erwägung zu ziehen, sofern dies möglich ist.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Waskyra hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es sind die Auswirkungen der Arzneimittel zur Mobilisierung und der Arzneimittel zur Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu beachten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Der Behandlung mit Waskyra gehen medizinische Interventionen voraus, und zwar die Entnahme hämatopoetischer Stammzellen durch Mobilisierung in das periphere Blut mit G-CSF und Plerixafor, gefolgt von einer Apherese, einer Vorbehandlung mit Rituximab (monoklonaler Anti-CD20-Antikörper) und einer Konditionierung mit reduzierter Intensität, die jeweils eigene Risiken mit sich bringen. Bei der Beurteilung der Sicherheit einer Behandlung mit Waskyra sollten zusätzlich zu den mit der Gentherapie verbundenen Risiken das Sicherheitsprofil und die Produktinformationen der Arzneimittel berücksichtigt werden, die zur Mobilisierung des peripheren Blutes, zur Vorbehandlung und zur Konditionierung mit reduzierter Intensität verwendet werden.

Die Nebenwirkungen wurden auf das Konditionierungsschema vor der Behandlung (einschließlich Mobilisierung/Leukapherese) und auf Beschwerden am Verabreichungsort (Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, Blutung an der Katheterstelle, sehr häufig berichtet) zurückgeführt.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Waskyra wurde bei 28 Patienten mit WAS untersucht. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 5,67 Jahre (Spanne: 0,37–13,26 Jahre).

In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs ermöglichen die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle keinen vollständigen Überblick über Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) und häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese und die Vorbehandlung (G-CSF  $\pm$  Plerixafor, Rituximab) zurückgeführt werden**

| Systemorganklasse                                            | Sehr häufig | Häufig                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      |             | Aspergillusinfektion<br>Influenza<br>Harnwegsinfektionen<br>Sepsis durch Pseudomonas<br>Aspirationspneumonie |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 |             | Anämie                                                                                                       |
| Erkrankungen des Immunsystems                                |             | Arzneimittelüberempfindlichkeit                                                                              |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Stomatitis  | Abdominalschmerz<br>Diarrhö hämorrhagisch<br>Bluten im oberen Gastrointestinaltrakt<br>geschwollene Lippe    |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               |             | Erythem                                                                                                      |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |             | Fieber                                                                                                       |

**Tabelle 2 Nebenwirkungen, die auf ein Konditionierungsschema mit reduzierter Intensität (Busulfan und Fludarabin) zurückgeführt werden**

| Systemorganklasse                                                  | Sehr häufig | Häufig                                        |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       |             | Neutropenie<br>Thrombotische Mikroangiopathie |
| Gefäßerkrankungen                                                  |             | Schock                                        |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | Stomatitis  | Erbrechen<br>Aphthöses Ulkus                  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                      |             | Venöse okklusive Leberkrankheit               |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                     |             | Urtikaria                                     |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       |             | Schleimhautentzündung                         |
| Untersuchungen                                                     |             | Erhöhte Leberenzymwerte                       |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen |             | Transfusionsreaktion                          |

Sehr häufig berichtete Beschwerden am Verabreichungsort: Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt und Blutung an der Katheterstelle.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Prüfungen in Bezug auf eine Überdosierung von Waskyra vor.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

#### Wirkmechanismus

Bei Etuvetidigen autotemcel handelt es sich um eine Gentherapie mit *ex vivo* genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen. Autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ) werden aus mobilisiertem peripherem Blut des Patienten angereichert und mit einem lentiviralen Vektor (LVV) transduziert, der eine oder mehrere Kopien der komplementären Desoxyribonukleinsäure (cDNA) des humanen Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS) in das Genom der Zelle einfügt, wodurch die genetisch veränderten Zellen in die Lage versetzt werden, das funktionelle WAS-Protein zu exprimieren. Nach der Verabreichung fügen sich die genetisch veränderten Zellen in das hämatopoetische Kompartiment ein und besiedeln dieses neu. Diese genetisch veränderten Zellen, die das korrigierte WAS-Protein (WASP) enthalten, differenzieren und produzieren biologisch aktive lymphoide und myeloische Vorläufer, deren Nachkommen das WAS-Protein exprimieren.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Waskyra wurde im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms untersucht, das Daten von insgesamt 27 Teilnehmern umfasst, die in einer klinischen Studie mit einer frischen Formulierung (n = 8) und einer klinischen Studie mit einer kryokonservierten Formulierung (n = 10) behandelt wurden, sowie von Patienten, die mit der frischen Formulierung im Rahmen eines „Compassionate-Use“-Programms (CUP) und einer Krankenhausausnahmegenehmigung (hospital exemption, HE) behandelt wurden, zusammen als „Programm für den erweiterten Zugang“ (expanded access program, EAP) bezeichnet (HE, n = 3 und CUP, n = 6).

#### Studie OTL-103-4

Die Hauptevidenz für die Wirksamkeit stammt aus dieser klinischen Studie, in der 10 Patienten mit Etuvetidigen autotemcel behandelt wurden. Alle 10 Teilnehmer schlossen eine mindestens 2-jährige Nachbeobachtung ab, wobei acht Teilnehmer eine 3-jährige Nachbeobachtung abschlossen. Sechs Teilnehmer hatten den Nachbeobachtungstermin nach 5 Jahren abgeschlossen.

Die Patienten kamen für die Studie infrage, wenn sie die Diagnose WAS hatten, die durch genetische Mutation und mindestens eines der folgenden Kriterien definiert war: a) schwere WAS-Mutation, b) fehlende Expression des Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins (WASP), c) schwerer klinischer Score (klinischer Score Zhu  $\geq 3$ ) und kein humanes Leukozytenantigen (HLA)-identischer verwandter Spender, der für die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zur Verfügung stand.

Die WAS-Genmutation wurde bei allen Teilnehmern als schwer eingestuft, außer bei einem, für den der Schweregrad der Mutation nicht bekannt war. Alle Teilnehmer hatten Blutungsereignisse, wiederkehrende Infektionen und Hauterkrankungen in der Anamnese.

Patienten mit Endorgan-Dysfunktion, schwerer aktiver Infektion, die nicht auf eine Behandlung anspricht, oder anderen schweren Erkrankungen oder klinischen Zuständen, malignen Neoplasien (ausgenommen lokal begrenzter Hautkrebs) oder einer dokumentierten Vorgeschichte von hereditärem Krebsyndrom, sowie Patienten mit Myelodysplasie, zytogenetischen Veränderungen, die charakteristisch für das myelodysplastische Syndrom und akute myeloische Leukämie sind, oder anderen schwerwiegenden hämatologischen Erkrankungen wurden von den Studien ausgeschlossen.

Patienten, die zuvor einer allogenen HSZT unterzogen wurden und bei denen von einem Spender stammende Restzellen nachgewiesen wurden, oder Patienten mit früherer Genterapie sowie Patienten mit dokumentierter Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (positive HIV-RNA und/oder Anti-p24-Antikörper) wurden von den Studien ausgeschlossen.

## *Ergebnisse*

### *Primärer Endpunkt*

Die primären Endpunkte waren die annualisierte Rate schwerer Infektionen im Zeitraum von 6 bis 18 Monaten nach der Genterapie im Vergleich zu 1 Jahr vor der Genterapie und die annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer Blutungsepisoden bis zu 1 Jahr nach der Genterapie im Vergleich zu 1 Jahr vor der Genterapie. Die Rate der Ereignisse wurde als Anzahl der Ereignisse pro Personenjahre der Beobachtung geschätzt.

*Schwere Infektionen:* Die annualisierte Rate schwerer Infektionen sank von 2,40 pro Personenjahr der Beobachtung (person-year of observation, PYO) in den 12 Monaten vor der Waskyra-Infusion auf 0,20 pro PYO in den 6 bis 18 Monaten nach der Behandlung mit Waskyra. Alle schweren Infektionen waren von Grad 3 gemäß den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

*Mittelschwere und schwere Blutungsepisoden:* Die kombinierte annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer Blutungsereignisse sank von 0,90 Ereignissen pro PYO in den 12 Monaten vor der Waskyra-Infusion auf 0,30 Ereignisse pro PYO in den ersten 12 Monaten nach der Behandlung mit Waskyra. Bei einem Patienten wurde nach mehr als 3 Jahren ein schweres Blutungsereignis (hämorrhagische Diarrhö) gemeldet.

Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

*Gesamtüberleben:* Alle 10 Teilnehmer waren nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 5,02 Jahren (Spanne: 2,32 – 5,43 Jahre) am Leben.

### *Annualisierte Rate schwerer Infektionen und mittelschwerer und schwerer Blutungsepisoden 2 und 3 Jahre nach der Behandlung*

Die annualisierte Rate schwerer Infektionen sank von 2,40 pro Personenjahr der Beobachtung (PYO) in den 12 Monaten vor der Infusion auf 0,10 pro PYO in den 1 bis 2 Jahren nach der Infusion und auf 0 in den 2 bis 3 Jahren nach der Behandlung mit Waskyra.

Die kombinierte annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer Blutungsereignisse sank von 0,90 Ereignissen pro PYO in den 12 Monaten vor der Infusion auf 0,20 Ereignisse pro PYO in den 1 bis 2 Jahren nach der Behandlung mit Waskyra und 0 Ereignisse in den 2 bis 3 Jahren nach der Behandlung mit Waskyra.

### *Integrierte Analyse aller behandelten Patienten*

Es wurde eine integrierte Analyse von Daten aus den beiden klinischen Studien (TIGET-WAS und OTL-103-4) und von Daten, die von im Rahmen des EAP behandelten Patienten stammten, durchgeführt, um die klinische Gesamtwirksamkeit von Waskyra zu beurteilen. Die Population für diese Analyse umfasst alle 27 Teilnehmer, die aufgenommen und mit Waskyra behandelt wurden.

### *Merkmale der Patienten*

In der Gesamtpopulation für die integrierte Analyse lag das Alter der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Gentherapie zwischen 1,0 Jahren und 35,1 Jahren. 18 Teilnehmer waren < 5 Jahre alt und 9 waren ≥ 5 Jahre alt, darunter zwei Erwachsene, die beide in das EAP aufgenommen waren. In den einzelnen Studien betrug die Altersspanne 1,1 bis 12,4 Jahre in der Studie TIGET-WAS, 1 bis 9 Jahre in OTL-103-4 und 1,4 bis 35,1 Jahre im EAP.

Die WAS-Genmutation wurde bei 22 Teilnehmern als schwer und bei den anderen fünf Teilnehmern als von unbekanntem Schweregrad eingestuft. 26 Teilnehmer wiesen zu Studienbeginn schwere klinische Merkmale von WAS mit einem Zhu-Score von ≥ 3,0 auf, und bei einem Teilnehmer mit leichteren klinischen Merkmalen (Zhu-Score von 2,0) wurde eine schwere WAS-Mutation festgestellt.

#### *Verabreichung von Waskyra*

Die verabreichten Dosen lagen zwischen 7,0 und  $31,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. Die mediane Dosis in der Studie TIGET-WAS war niedriger als in der Studie OTL-103-4 und im EAP. Bei 5 Teilnehmern von TIGET-WAS wurden die Zellen für das Gentherapie-Arzneimittel aus dem Knochenmark entnommen. Mobilisiertes peripheres Blut, das eine größere Anzahl von Zellen lieferte, war bei den übrigen Patienten in der Studie TIGET-WAS und in der Studie OTL-103-4 sowie im EAP die Quelle der CD34<sup>+</sup>-Zellen.

#### *Ergebnisse*

##### *Primäre Endpunkte*

Die primären Endpunkte für die integrierte Analyse waren das Gesamtüberleben, die Rate schwerer Infektionen und die Rate mittelschwerer bis schwerer Blutungsereignisse.

Gesamtüberleben: Insgesamt liegt die Nachbeobachtungsdauer bei allen 26 überlebenden Teilnehmern zwischen 2,31 und 13,26 Jahren. Eine Gesamtüberlebensrate von 96 % (95-%-KI: 82–99 %) wurde nach der Behandlung mit Waskyra beobachtet. Ein erwachsener Teilnehmer, der im Rahmen des EAP behandelt wurde, starb infolge eines tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), das nicht mit Waskyra im Zusammenhang stand.

Schwere Infektionen: Die annualisierte Rate schwerer Infektionen sank von 2,00 Ereignissen pro Personenjahr der Beobachtung (PYO) in den 12 Monaten vor der Waskyra-Infusion auf 0,12 in den 2 bis 3 Jahren nach der Behandlung mit Waskyra.

Mittelschwere und schwere Blutungsereignisse: Die kombinierte annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer Blutungsereignisse sank von 2,00 Ereignissen pro Personenjahr(e) der Beobachtung (PYO) in den 12 Monaten vor der Gentherapie auf 0,16 Ereignisse pro PYO in den 2 bis 3 Jahren nach der Behandlung mit Waskyra.

**Tabelle 3: Integrierte Analyse: Annualisierte Rate schwerer Infektionen und Rate mittelschwerer/schwerer Blutungsereignisse**

| Schwere Infektionen                              | Vor der Behandlung<br>(N = 27) | 6–18 Monate<br>(N = 26) | 1–2 Jahre<br>(N = 26) | 2–3 Jahre<br>(N = 26) |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Personenjahre der Beobachtung                    | 26,99                          | 26,08                   | 25,98                 | 24,97                 |
| Anzahl (%) der Teilnehmer mit schwerer Infektion | 19 (70,4)                      | 4 (15,4)                | 4 (15,4)              | 3 (11,5)              |
| Anzahl der schweren Infektionen (Rate)           | 54 (2,001)                     | 4 (0,154)               | 4 (0,154)             | 3 (0,120)             |
| 95-%-Konfidenzintervall der Rate                 | 1,5033 -2,6110                 | 0,0418- 0,3931          | 0,0419- 0,3942        | 0,0248- 0,3511        |

| Mittelschwere und schwere Blutungsereignisse   | Vor der Behandlung<br>(N = 27) | 0–12 Monate<br>(N = 27) | 1–2 Jahre<br>(N = 26) | 2–3 Jahre<br>(N = 26) |
|------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Personenjahre der Beobachtung                  | 26,99                          | 26,35                   | 25,98                 | 24,97                 |
| Anzahl (%) der Teilnehmer mit Blutungsereignis | 19 (70,4)                      | 10 (37,0)               | 3 (11,5)              | 2 (7,7)               |
| Anzahl der Blutungsereignisse (Rate)           | 54 (2,001)                     | 21 (0,797)              | 4 (0,154)             | 4 (0,160)             |
| 95-%-Konfidenzintervall der Rate               | 1,5033- 2,6110                 | 0,4933- 1,2182          | 0,0419- 0,3942        | 0,0436,- 0,4102       |

### Sekundäre Endpunkte

Ab 1 Monat nach der einmaligen Verabreichung von Waskyra und während der gesamten Nachbeobachtung nach der Behandlung wurde bei allen ausgewerteten Teilnehmern (n = 26) ein lang anhaltendes und stabiles Engraftment von genetisch korrigierten Zellen beobachtet, wobei die Nachbeobachtungszeit einen Zeitraum von 2 bis 9 Jahren nach der Gentherapie umfasste. Alle Teilnehmer zeigten einen deutlichen Anstieg der WASP-Expression in Thrombozyten und Lymphozyten, einen Anstieg der Thrombozytenzahl und eine verbesserte T-Zell-Funktionalität.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Waskyra ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das aus autologen, *ex vivo* genetisch veränderten Zellen besteht. Aufgrund der Beschaffenheit von Waskyra sind konventionelle Untersuchungen zu Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der Beschaffenheit von Waskyra war eine standardmäßige toxikologische Beurteilung nicht anwendbar, und es wurden keine konventionellen Studien zu Mutagenität, Karzinogenität sowie Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität von Waskyra wurden *in vitro* und *in vivo* untersucht. Aufgrund des Designs des lentiviralen WAS-Vektors (LVV) und der Abhängigkeit von der Koexpression anderer interagierender Proteine wird das WAS-Protein nicht überexprimiert, selbst bei hohen Vektorkopienzahlen (*vector copy numbers*, VCNs). Daher wurde keine Toxizität aufgrund einer Proteinüberexpression beobachtet.

Es wurden *In-vivo*-Toxizitätsstudien an zwei verschiedenen WAS-Knockout-Mausmodellen durchgeführt, bei denen Mäusen Lin-negative Zellen transplantiert wurden, die mit WAS-LVV transduziert worden waren. In diesen Studien wurden ein normales Engraftment, eine normale Differenzierung und eine normale Ansiedelung in Lymphgeweben ohne unerwünschte klinische Anzeichen, Todesfälle und pathologische Veränderungen im Zusammenhang mit der Integration von WAS-LVV gezeigt. In beiden Modellen traten keine Toxizitäten oder Zunahmen der Tumorigenese auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid  
Natriumchlorid  
Humanalbuminlösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

6 Monate.

Nach dem Auftauen höchstens 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C). Bei Arzneimitteln, die mit einer Konzentration von  $2 \times 10^6$  Zellen/ml formuliert sind, sollte die maximale Zeit bei Raumtemperatur 45 Minuten betragen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Waskyra-Infusionsbeutel sind in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei  $< -130$  °C zu lagern und müssen so lange eingefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass dem Patienten lebensfähige Zellen verabreicht werden.

Der/die Infusionsbeutel ist/sind in der Metallkassette/den Metallkassetten aufzubewahren. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit zwei verfügbaren Stechdorn-Ports in einem EVA-Außenbeutel in einer Metallkassette.

Waskyra wird in einem Kryoversandbehälter, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für jeweils einen Patienten bestimmt sind, vom Herstellungsort zum Lager des Behandlungszentrums verschickt.

Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel Waskyra.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Verabreichung des Arzneimittels

Waskyra ist innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austrittssicheren Behältnissen zu transportieren.

- Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen daher bei der Handhabung von Waskyra angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Waskyra muss durchgehend bei  $< -130$  °C aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

#### Definition der anzuwendenden Dosis

- Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen. Wenn für die zu infundierende Dosis mehr als ein Beutel Waskyra benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h., das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte  $< 1$  % des geschätzten Plasmavolumens des

Patienten betragen. Daher sollte das maximal zu verabreichende Waskyra-Volumen  $< 20\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Vorbereitung auf die Infusion

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die unverpackten Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei  $< -130\text{ °C}$  aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und es ist für jeden Infusionsbeutel zu bestätigen, dass das Verfallsdatum nicht abgelaufen ist.

#### Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen bzw. Waskyra erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel(s) mit Waskyra und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass die Behandlung für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist.
- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Material menschlichen Ursprungs zu befolgen, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist unverzüglich zu benachrichtigen.
- Vor dem Auftauen von Waskyra ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten und auf dem Chargeninformationsblatt angegeben sind. Waskyra ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Waskyra darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen. Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel muss auch mit den patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt bestätigt werden.

#### Auftauen

- Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei  $37\text{ °C}$  in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.
- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Waskyra sofort nach dem Auftauen zu verabreichen. Die Infusion muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Zeitpunkt des Auftauens durchgeführt werden.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur ( $20\text{ °C} - 25\text{ °C}$ ) aufbewahren. Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Waskyra darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.

- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

#### Anwendung

- Waskyra sollte nach den in der die Behandlung durchführenden Einrichtung geltenden Standardverfahren für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.
- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.
- Wenn mehr als ein Beutel Waskyra benötigt wird, sollte immer nur ein Arzneimittelbeutel auf einmal aufgetaut werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter engmaschiger Beobachtung bleiben. Nach der Infusion sollte bis zu 3 Stunden lang eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) stattfinden und der Patient sollte hinsichtlich des Auftretens von Symptomen unter Beobachtung gehalten werden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Waskyra mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Waskyra in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlichen Ursprungs als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu beseitigen.

#### Versehentliche Exposition

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlichen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Waskyra in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rom  
Italien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1996/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS  
UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AGC Biologics S.p.A.  
Via Meucci 3  
Openzone  
20091 Bresso (MI)  
Italien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AGC Biologics S.p.A.  
Via Meucci 3  
Openzone  
20091 Bresso (MI)  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE  
UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG  
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE  
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Waskyra in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien für Eltern/Betreuungspersonen und Angehörige der Gesundheitsberufe, die Einzelheiten zur eingeschränkten Verschreibung und zum kontrollierten Zugang/zur Arzneimittel-Einwilligungserklärung, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Die Schulungs-/Sicherheitsberatungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die bedeutsamen Risiken von Waskyra für Angehörige der Gesundheitsberufe hervorheben und Leitlinien für die Minimierung der Risiken enthalten, einschließlich des potenziellen Risikos von Leukämie/Lymphom oder bösartigen Erkrankungen solider Organe und der Notwendigkeit, die behandelten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer onkogenen Transformation, Leukämie oder eines Lymphoms oder bösartiger Erkrankungen solider Organe und die potenziellen Risiken eines Engraftment-Versagens zu überwachen und sie auf die Bedeutung der Überwachung und langfristigen Nachbeobachtung aufmerksam zu machen.

In Bezug auf Eltern/Betreuungspersonen wird in den Schulungsmaterialien angegeben, welche Maßnahmen zu ergreifen sind und wann und wie der behandelnde Facharzt im Falle von Nebenwirkungen, Symptomen oder Bedenken kontaktiert werden kann, wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden sind und wie wichtig eine regelmäßige und langfristige Überwachung ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Waskyra in den Verkehr gebracht wird, ein System vorhanden ist, das darauf abzielt, die Abgabe des Arzneimittels über das normale Kontrollmaß hinaus, das durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gewährleistet ist, zu kontrollieren.

Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verschrieben, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

- Waskyra wird nur über vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen qualifizierte Behandlungszentren erhältlich sein, um die Rückverfolgbarkeit der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und dem Herstellungsstandort sicherzustellen.
- Waskyra wird in einem spezialisierten Transplantationszentrum und von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung und dem Management von Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom und der Anwendung von autologen CD34<sup>+</sup> Ex-vivo-Gentherapeutika angewendet.
- Vor Beginn der Behandlung ist eine ausgefüllte Arzneimittel-Einwilligungserklärung erforderlich.
- Die Auswahl der Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Absprache mit den nationalen Gesundheitsbehörden.
- Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden im Rahmen des Qualifizierungsprozesses des Zentrums in den Schulungs-/Sicherheitsberatungsmaterialien für Ärzte geschult.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| <b>Beschreibung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Fällig am</b>                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Beschreibung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Waskyra bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), die eine Mutation im Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)-Gen aufweisen und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation angemessen ist und für die kein geeigneter humanes Leukozytenantigen-kompatibler verwandter Spender hämatopoetischer Stammzellen zur Verfügung steht., muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine interventionelle Studie nach der Zulassung gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen und deren Ergebnisse vorlegen. | Abschließender klinischer Studienbericht:<br>31. Dezember 2046 |

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### METALLKASSETTE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Waskyra 2–10 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Etuvetidigen autotemcel (CD34<sup>+</sup>-Zellen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen.

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel enthält Etuvetidigen autotemcel in einer charginabhängigen Konzentration einer mit autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für das humane Wiskott-Aldrich Syndrom kodiert, transduziert wurden.

Jeder Infusionsbeutel mit 10–20 ml enthält 2–10 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Dimethylsulfoxid, Humanalbuminlösung und Natriumchlorid. **Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Infusionsdispersion**

Ein Infusionsbeutel mit 10–20 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

## **8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C)

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Gefroren (< -130 °C) lagern und transportieren. Den Infusionsbeutel bis zum Auftauen und zur Infusion in der Metallkassette aufbewahren. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall von Material menschlichen Ursprungs beseitigt werden.

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rom  
Italien

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1996/001

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

DIN:  
COI-ID:  
SEC:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl der Infusionsbeutel und CD34<sup>+</sup>-Zellen pro Beutel für den betreffenden Patienten.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

Nicht zutreffend.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### AUSSENBEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Waskyra  $2-10 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion  
Etuvetidigen autotemcel (CD34<sup>+</sup>-Zellen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen.

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel enthält Etuvetidigen autotemcel in einer chargenabhängigen Konzentration einer mit autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für das humane Wiskott-Aldrich Syndrom kodiert, transduziert wurden.

Jeder Infusionsbeutel mit 10–20 ml enthält  $2-10 \times 10^6$  Zellen/ml.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Dimethylsulfoxid, Humanalbuminlösung und Natriumchlorid.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Ein Infusionsbeutel mit 10–20 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

## **8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C)

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Gefroren (< -130 °C) lagern und transportieren. Den Infusionsbeutel bis zum Auftauen und zur Infusion in der Metallkassette aufbewahren. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall von Material menschlichen Ursprungs beseitigt werden.

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rom  
Italien

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1996/001

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

DIN:  
COI-ID:  
SEC:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl der Infusionsbeutel und CD34<sup>+</sup>-Zellen pro Beutel für den betreffenden Patienten.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|--------------------------------------|

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

Nicht zutreffend.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Nicht zutreffend.

## **MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

### **INFUSIONSBEUTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Waskyra 2–10 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Etuvetidigen autotemcel (CD34<sup>+</sup>-Zellen)  
Intravenöse Anwendung

#### **2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

#### **3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C)

#### **4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Ch.-B.:  
DIN:  
SEC:  
Beutel-ID:  
COI-ID:

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl der Infusionsbeutel und CD34<sup>+</sup>-Zellen pro Beutel für den betreffenden Patienten.

#### **5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10–20 ml Zelldispersion pro Beutel.

#### **6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur autologen Anwendung.

**ANGABEN AUF DEM CHARGENINFORMATIONSBLETT, DAS JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN BEILIEGT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Waskyra 2–10 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Etuvetidigen autotemcel (CD34<sup>+</sup>-Zellen)

**2. WIRKSTOFF**

Eine mit autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSVZ), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für das humane Wiskott-Aldrich Syndrom kodiert, transduziert wurden.

**3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN UND DOSIS DES ARZNEIMITTELS**

**INFORMATIONEN ÜBER GELIEFERTE CHARGE(N)**

Die Lieferung enthält die folgende(n) Charge(n):

| Chargennummer | Beutel-ID | Volumen der Infusionsdispersion (ml) | Stärke (x10 <sup>6</sup> Zellen/ml) | CD34 <sup>+</sup> -Zellen gesamt (x10 <sup>6</sup> ) | Verfalldatum (TT.MM.JJJJ) |
|---------------|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |
|               |           |                                      |                                     |                                                      |                           |

Gesamtanzahl der Beutel:

Gesamtanzahl der CD34<sup>+</sup>-Zellen (x10<sup>6</sup>):

Die bereitgestellte Dosis (auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme berechnet) ist:

× 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg

Die empfohlene zu verabreichende Mindestdosis von Waskyra beträgt 7 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 31 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg verabreicht.

Die **zu infundierende Dosis** sollte vom behandelnden Arzt auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten CD34<sup>+</sup>-Zellen, des Gewichts des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und der Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.

Wenn mehr als ein Beutel Waskyra benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen **Grenzwert für DMSO** vereinbar ist, d. h., das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte < 1 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.

Das maximal zu verabreichende Waskyra-Volumen sollte daher < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.

#### **4. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

#### **5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**Bewahren Sie dieses Dokument auf und halten Sie es bei der Vorbereitung der Verabreichung von Waskyra zur Verfügung.**

**Nur zur autologen Anwendung.**

#### **6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

##### **HINWEISE ZUR AUFBEWAHRUNG UND ANWENDUNG**

Gefroren (< -130 °C) lagern und transportieren. Den Infusionsbeutel bis zum Auftauen und zur Infusion in der Metallkassette aufbewahren. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Haltbarkeit: 6 Monate bei < -130 °C. Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C)

#### **7. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHE ANGABEN**

Die Informationen sind in der Tabelle in Abschnitt 3 oben aufgeführt.

#### **8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall von Material menschlichen Ursprungs beseitigt werden.

#### **9. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

COI-ID:

Körpergewicht bei der ersten Entnahme (kg):

DIN:

SEC:

#### **10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rom  
Italien

|                                |
|--------------------------------|
| <b>11. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/25/1996/001

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Packungsbeilage: Information für Patienten oder Betreuungspersonen**

### **Waskyra 2–10 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion** Etuvetidigen autotemcel

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel Ihnen (oder Ihrem Kind) verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen, die wichtige Sicherheitsinformationen über Ihre Behandlung mit Waskyra enthält. Lesen Sie diese Patientenkarte sorgfältig durch und befolgen Sie die Instruktionen darauf.
- Tragen Sie die Patientenkarte jederzeit bei sich und zeigen Sie sie dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bei dem Sie vorstellig werden, oder wenn Sie ins Krankenhaus kommen.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage richten sich an Sie oder Ihr Kind – in der Packungsbeilage heißt es jedoch nur „Sie“.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Waskyra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Waskyra beachten?
3. Wie wird Waskyra hergestellt und angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Waskyra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Waskyra und wofür wird es angewendet?**

Waskyra ist ein Gentherapeutikum, das den Wirkstoff Etuvetidigen autotemcel enthält. Ein Gentherapeutikum wirkt, indem es ein Gen in den Körper einbringt, um einen genetischen Fehler zu korrigieren. Dieses Arzneimittel wird speziell für Sie aus Ihren eigenen blutbildenden Zellen hergestellt.

Waskyra wird zur Behandlung einer schweren Erkrankung, des sogenannten Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS), bei Personen ab einem Alter von 6 Monaten angewendet, die eine Mutation im WAS-Gen aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet ist und für die es keine geeignete Entsprechung eines Familienmitglieds zur Spende hämatopoetischer Stammzellen für eine Transplantation gibt. Hämatopoetische Stammzellen sind nicht ausgereifte Zellen, die sich zu allen Arten von Blutzellen entwickeln können, einschließlich weißer Blutkörperchen, roter Blutkörperchen und Blutplättchen (Bestandteile des Blutes, die zur Blutgerinnung beitragen).

Personen mit WAS weisen eine Mutation (Veränderung) in dem Gen auf, das Anweisungen zur Herstellung des WAS-Proteins enthält. Das WAS-Protein trägt dazu bei, dass sich die weißen

Blutkörperchen richtig bewegen auf die richtige Weise Infektionen bekämpfen, und hilft den Blutplättchen, sich korrekt zu bilden, um Blutungen zu stoppen. Eine Mutation in diesem Gen führt zu einem defekten oder fehlenden WAS-Protein. Dies kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Blutungen und Infektionen führen.

Waskyra wird aus Ihren eigenen hämatopoetischen Stammzellen hergestellt, die in einem Labor mithilfe eines Virus modifiziert werden. Dieses Virus wurde so verändert, dass es sich nicht im Körper ausbreiten kann, aber in der Lage ist, eine korrekte Kopie des WAS-Gens in die hämatopoetischen Stammzellen einzubringen. Die modifizierten hämatopoetischen Stammzellen werden dem Patienten durch eine Infusion (Tropfinfusion) wieder verabreicht und können Blutzellen bilden, die in der Lage sind, das WAS-Protein herzustellen. Man geht davon aus, dass dies eine Besserung der Erkrankung bewirkt.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Waskyra wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## **2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Waskyra beachten?**

**Waskyra darf Ihnen nicht verabreicht werden,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, dass Sie allergisch sein könnten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie zuvor eine Gentherapie aus Blutstammzellen erhalten haben, oder wenn Sie eine allogene HSZT erhalten haben und ein Nachweis von vom Spender stammenden Restzellen vorliegt.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

*Bevor Ihnen Waskyra verabreicht wird*

Der Arzt wird:

- Ihr(e) Lunge, Herz, Nieren, Leber, Gehirn, Haut, Schilddrüse sowie Vitalzeichen wie Blutdruck überprüfen. Vor der Behandlung ist eine allgemeine medizinische Untersuchung erforderlich.
- prüfen, ob Anzeichen einer Infektion vorliegen. Jede Infektion sollte behandelt werden, bevor Ihnen Waskyra verabreicht wird.
- prüfen, ob eine Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C, dem humanen T-lymphotropen Virus (HTLV), HIV oder Mykoplasmen vorliegt. Wenn Sie eine aktive Infektion mit einem dieser Erreger haben, kann Ihre Behandlung mit Waskyra verschoben oder vorenthalten werden.
- Ihr Knochenmark überprüfen, um sich zu vergewissern, dass bei Ihnen keine Anzeichen von Leukämie oder Myelodysplasie (eine Erkrankung, bei der Ihr Knochenmark nicht genügend gesunde Blutkörperchen oder Blutplättchen bildet) vorliegen. Wenn Sie Anzeichen dieser Erkrankungen haben, können diese verhindern, dass Sie der Behandlung mit Waskyra unterzogen werden.

*Vor der Behandlung mit Waskyra*

- Bevor Ihnen Waskyra verabreicht wird, wird es getestet, um das Vorhandensein infektiöser Mikroben auszuschließen, da ein theoretisches Infektionsrisiko besteht. Die Ärzte und das medizinische Fachpersonal werden Sie während der gesamten Infusion auf Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Ermüdung, Halsschmerzen usw.,

überwachen und bei Bedarf eine Behandlung vornehmen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen und Symptome auftreten.

*Wenn Ihnen Waskyra verabreicht wird*

- Informationen über zellbasierte Arzneimittel wie Waskyra müssen 30 Jahre lang im Krankenhaus aufbewahrt werden. Bei den gespeicherten Informationen handelt es sich um Ihren Namen und die Chargennummer von Waskyra, die Sie erhalten haben.

*Nach der Behandlung mit Waskyra*

- Nachdem Sie Waskyra erhalten haben, werden Sie mittels regelmäßiger Blutuntersuchungen überwacht. Dazu gehört auch die Messung von Antikörpern im Blut, die als *Immunglobuline* bezeichnet werden. Ist der Immunglobulinspiegel niedrig, benötigen Sie möglicherweise eine Immunglobulin-Ersatztherapie. Ihr Arzt wird dies bei Bedarf mit Ihnen besprechen.
- Zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, insbesondere in der neutropenischen Phase nach der Konditionierung, können Ihnen Arzneimittel gegen Infektionen (bakteriell, durch Pilze verursacht, viral) verabreicht werden. Während des Krankenhausaufenthaltes sollten im Einklang mit den vor Ort geltenden Standards Infektionskontrollmaßnahmen und Isolierungsverfahren angewendet werden.
- Die Viruslast für Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Virus und Adenovirus wird bis Tag + 90 wöchentlich im peripheren Blut bestimmt. Bei wiederholtem Negativbefund kann das Testintervall nach Tag +90 verlängert werden. Wenn Sie positiv auf das Zytomegalievirus getestet werden, wird gemäß den lokalen Standards eine vorbeugende Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet verabreicht.
- Bei Ihnen kann ein erheblicher Rückgang der Anzahl der Blutzellen auftreten, einschließlich eines schweren Rückgangs der Neutrophilenzahl über mehrere Wochen nach der Konditionierung und der Waskyra-Infusion. Sie sollten daher über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen nach der Infusion oder bis zur Erholung der Hämatopoese (Blutbildung) häufig mithilfe eines großen Blutbilds überwacht werden, und etwaige auftretende Infektionen sind gemäß den Standardleitlinien und der medizinischen Einschätzung zu behandeln. Wenn bei Ihnen Ermüdung und Schwäche, Infektionen sowie eine starke Neigung zu Blutergüssen und Blutungen auftreten, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden. Der medizinischen Einschätzung und den Praktiken in der jeweiligen Einrichtung entsprechend sollte eine unterstützende Transfusion von bestrahlten Erythrozytenkonzentraten und Blutplättchen erfolgen.
- Ein Engraftment-Versagen stellt nach der Infusion von Waskyra ein potenziell bedeutsames Risiko dar. Im Falle einer anhaltenden Abnahme der Neutrophilenzahl sollte mit der Anwendung eines Wachstumsfaktors (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) begonnen werden, um die Erholung des Knochenmarks anzuregen; dies kann basierend auf der medizinischen Einschätzung auch früher erfolgen. Wenn trotz der Anwendung von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor das Engraftment-Versagen anhält und die Neutrophilenzahl weiter niedrig ist, wird die Verabreichung der nicht transduzierten autologen Reserve-Stammzellen empfohlen.
- Nach der Behandlung können Sie gebeten werden, sich bis zu 15 Jahre lang nachbeobachten zu lassen, um ein besseres Verständnis für die langfristigen Wirkungen von Waskyra zu gewinnen.
- Wenn Sie vor und nach der Behandlung mit Waskyra eine Bluttransfusion benötigen, sollten die Ihnen verabreichten Blutprodukte bestrahlt sein. Das bedeutet, dass die weißen Blutkörperchen, Lymphozyten genannt, reduziert sind, um das Risiko einer Reaktion auf die Transfusion zu minimieren. Ihr Arzt wird Sie im Hinblick auf Reaktionen auf die Bluttransfusion überwachen.
- Durch das Einfügen eines neuen Gens in die Stammzellen könnte ein höheres Risiko für Blutkrebs wie Leukämie (Krebs der weißen Blutkörperchen) und Lymphom (Krebs der

Lymphozyten, der weißen Blutkörperchen, die an der Abwehr des Körpers beteiligt sind) bestehen. Obwohl es bisher in den klinischen Studien keine Belege dafür gibt, bleibt dies aufgrund der Beschaffenheit des Arzneimittels möglich. Nach der Behandlung wird Ihr Arzt Sie auf Anzeichen von Leukämie, Lymphom oder bösartige Erkrankungen solider Organe überwachen.

- Waskyra wird aus Teilen eines Virus hergestellt, die so verändert wurden, dass sie keine Infektion verursachen können. Dies kann zu einem falsch positiven Ergebnis in einem HIV-Test führen. Im Bedarfsfall können spezifischere Tests eingesetzt werden, um eine HIV-Infektion auszuschließen.
- Der Wirkstoff in Waskyra kann vorübergehend über Ihr Blut, Ihr Sperma, Ihre Muttermilch oder Ihre Fäkalien ausgeschieden werden – ein Prozess, der als „Shedding“ bezeichnet wird. Nach der Behandlung mit Waskyra dürfen Sie daher kein Blut, keine Blutbestandteile (Plasma), keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden.

### **Wenn die Behandlung mit Waskyra nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann**

Die Herstellung von Waskyra ist möglicherweise nicht erfolgreich, wenn die Menge der aus Ihrem Blut entnommenen Stammzellen nicht ausreicht oder wenn es Schwierigkeiten bei der Zubereitung des Arzneimittels nach der Entnahme der Stammzellen gibt. In diesem Fall werden Sie möglicherweise aufgefordert, sich, falls möglich, erneut der Stammzellentnahme zu unterziehen, oder Ihnen wird eine andere Behandlung angeboten.

Vor der Verabreichung von Waskyra wird ein Arzneimittel zur Konditionierung gegeben, um Zellen aus dem Knochenmark zu entfernen und so Platz zu schaffen, damit die in Waskyra enthaltenen genetisch veränderten Stammzellen im Knochenmark anwachsen können (*Engraftment*).

Wenn Waskyra nicht verabreicht werden kann, nachdem Sie das Arzneimittel zur Konditionierung erhalten haben, oder wenn die veränderten Stammzellen nicht in Ihrem Körper anwachsen, kann der Arzt Ihnen eine Infusion von „Rescue“-Zellen aus der zuvor entnommenen Reserveprobe geben (siehe auch Abschnitt 3 „*Wie wird Waskyra hergestellt und angewendet?*“). Den Rescue-Zellen wurde das funktionierende WAS-Gen nicht hinzugefügt und sie produzieren daher nicht das WAS-Protein. Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Waskyra bei Patienten unter einem Alter von 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor, und Waskyra darf Patienten unter einem Alter von 6 Monaten nicht verabreicht werden.

### **Anwendung von Waskyra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch solche, die nicht verschreibungspflichtig sind.

- Sie sollten ab mindestens einem Monat vor Erhalt der Arzneimittel zur Mobilisierung oder der Entnahme von Blutproben bis mindestens 7 Tage nach der Waskyra-Infusion keine Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion einnehmen, da diese Arzneimittel Auswirkungen auf die Herstellung und die frühe Funktionsfähigkeit von Waskyra haben könnten.
- Sie dürfen in den 6 Wochen vor dem Erhalt des Arzneimittels zur Konditionierung zur Vorbereitung auf die Behandlung mit Waskyra sowie nach der Behandlung, solange sich Ihr Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers) regeneriert, keine sogenannten **Lebendimpfstoffe** erhalten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Waskyra hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Diese Behandlung darf aufgrund der möglichen Wirkungen des Arzneimittels zur Konditionierung nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Die Auswirkungen von Waskyra bei Schwangeren sind nicht bekannt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über eine Schwangerschaft nach der Behandlung mit Waskyra.

Wenn Sie nach der Behandlung mit diesem Waskyra schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird bei Ihnen vor Beginn der Anwendung der Arzneimittel zur Mobilisierung und Konditionierung ein Schwangerschaftstest durchgeführt, um sich zu vergewissern, dass Sie nicht schwanger sind.

### **Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, oder wenn Sie ein Mann sind, der zeugungsfähig ist, müssen Sie ab Beginn der Behandlung zur Mobilisierung und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Waskyra eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Verhütungsmethoden geeignet sind.

### **Stillzeit**

Das Stillen sollte während der Konditionierung aufgrund der möglichen Wirkungen des zur Konditionierung eingesetzten Arzneimittels unterbrochen werden. Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Waskyra in die Muttermilch übergehen können.

Ihr Arzt wird mit Ihnen den Nutzen des Stillens für Ihr Kind im Vergleich zu den potenziellen Risiken der Behandlung besprechen.

### **Fruchtbarkeit bei Männern und Frauen**

Möglicherweise können Sie nach Erhalt des Arzneimittels zur Konditionierung nicht mehr schwanger werden oder ein Kind zeugen. Vor der Behandlung sollten Sie Ihre Optionen mit Ihrem Arzt besprechen. Dies kann auch die Einlagerung von Materialien zur Fortpflanzung (zum Beispiel Eizellen, Sperma) für die Verwendung zu einem späteren Zeitpunkt umfassen.

### **Waskyra enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)**

Dieses Arzneimittel enthält 35 bis 560 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro Dosis. Dies entspricht 2 % bis 28 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die empfohlene maximale Aufnahmemenge von 2 g Natrium pro Tag bei Erwachsenen sollte basierend auf dem Energiebedarf von Kindern im Vergleich zu dem von Erwachsenen nach unten korrigiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 55 mg DMSO (eine Substanz, die zur Konservierung gefrorener Zellen verwendet wird), das plötzliche, schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann. Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollte Sie während der Infusion und in den 3 Stunden nach der Infusion stündlich engmaschig beobachten.

## **3. Wie wird Waskyra hergestellt und angewendet?**

Da Waskyra aus Ihren eigenen hämatopoetischen Stammzellen hergestellt wird, wird Ihnen für die Herstellung des Arzneimittels etwa 2 bis 3 Monate vor der Behandlung Blut entnommen. Die Stammzellen können aus Ihrem Blut gewonnen werden, das aus einer Vene entnommen wird. Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

#### **Wenn Stammzellen aus dem Blut gewonnen werden:**

- Bevor Sie Waskyra erhalten, werden Ihnen zwei Arten von Arzneimitteln verabreicht:
  - **Arzneimittel zur Mobilisierung**, um zu erreichen, dass die Blutstammzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf wandern
  - **Arzneimittel zur Konditionierung**, um im Knochenmark Platz für die neuen Stammzellen zu schaffen, die Ihnen verabreicht werden

Weitere Informationen finden Sie in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel

(siehe Abschnitt 3 „*Wie wird Waskyra hergestellt und angewendet?*“ und Abschnitt 4 „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“ für weitere Informationen zu diesen Arzneimitteln, einschließlich möglicher Nebenwirkungen).

- Die Entnahme der Blutstammzellen erfolgt über einen vorübergehend gelegten zentralen Venenkatheter. Ein zentraler Venenkatheter ist ein dünner, flexibler Schlauch, der von einem Arzt in eine große Vene eingeführt wird, um Zugang zu Ihrem Blutkreislauf zu erhalten. Ein weiterer Katheter wird gelegt, bevor Sie mit der Behandlung zur Konditionierung beginnen, um die Infusion von Waskyra und anderen Arzneimitteln sowie die Blutentnahme zu Testzwecken zu ermöglichen. Beim Einführen eines Katheters können Nebenwirkungen wie Infektionen und Blutungen auftreten, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Der Arzt und das medizinische Fachpersonal überwachen Sie auf mögliche Komplikationen.
- Sie erhalten zunächst ein sogenanntes Arzneimittel zur Mobilisierung, um zu erreichen, dass die Blutstammzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf wandern (siehe Abschnitt 2 „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“).
- Die Blutstammzellen können dann mithilfe einer Maschine gewonnen werden, die Blutbestandteile trennt (*Apheresegerät*). Es kann länger als einen Tag dauern, bis genügend Blutstammzellen entnommen wurden, um Waskyra herzustellen.

#### **Die aus dem Blut entnommenen Stammzellen werden aufgeteilt in:**

- Die **Reserveprobe**, die eingefroren und gelagert wird und die Reservestammzellen enthält, die gegeben werden, wenn Waskyra nicht verabreicht werden kann oder nicht funktioniert (siehe „*Wenn die Behandlung mit Waskyra nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann*“ in Abschnitt 2).
- Die **Behandlungsprobe**, die dem Hersteller zur Verfügung gestellt wird, um Waskyra herzustellen, indem eine funktionierende Kopie des WAS-Gens in die Stammzellen der Probe eingefügt wird.

#### **Wie Ihnen Waskyra verabreicht wird**

- Waskyra wird in einem qualifizierten Behandlungszentrum und von Ärzten verabreicht, die in der Anwendung dieser Art von Arzneimitteln geschult sind.
- Waskyra wird durch einen Tropf (Infusion) in eine Vene (intravenös) über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Es ist möglich, dass mehr als ein Beutel des Arzneimittels verabreicht wird.

- Die Ärzte werden anhand der Beschriftung der Infusionsbeutel überprüfen, ob das Waskyra darin tatsächlich aus Ihrer eigenen Probe stammt.
- Waskyra ist eine einmalige Behandlung. Er wird Ihnen nicht erneut gegeben.

| <b>Zeitpunkt</b>                           | <b>Vorgang</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>Begründung</b>                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etwa 2 Monate vor der Waskyra-Infusion     | Es werden 4 bis 6 Tage lang Arzneimittel zur Mobilisierung als subkutane Injektion verabreicht.                                                                                                                 | Um zu erreichen, dass die Blutstammzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf wandern                                                                                                              |
| Etwa 2 Monate vor der Waskyra-Infusion     | Es wird über einen Zeitraum von 2 bis 3 Tagen mobilisiertes Blut entnommen.                                                                                                                                     | Zur Gewinnung von Blutstammzellen für die Herstellung von Waskyra. Ein Teil der entnommenen Stammzellen wird getrennt aufbewahrt, um erforderlichenfalls als Reservezellen eingesetzt werden zu können. |
| Etwa 3 Wochen vor der Waskyra-Infusion     | Ein Arzneimittel namens Rituximab wird ein einziges Mal durch den Katheter in eine Vene gegeben.                                                                                                                | Zur Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen, die gegen Ihren eigenen Körper gerichtete Antikörper bilden, und um den genkorrigierten Zellen zu helfen, nach der Infusion von Waskyra anzuwachsen  |
| 5 Tage vor der Waskyra-Infusion            | Es werden zwei Arzneimittel zur Konditionierung (Busulfan und Fludarabin) über einen Zeitraum von 2 bis 3 Tagen in einem Krankenhaus durch den Katheter in eine Vene gegeben.                                   | Zur Vorbereitung des Knochenmarks auf die Behandlung. Diese Arzneimittel zerstören Zellen im Knochenmark, sodass sie durch die genkorrigierten Zellen in Waskyra ersetzt werden können.                 |
| 15 bis 30 Minuten vor der Waskyra-Infusion | Eventuell wird ein sogenanntes Antihistaminikum gegeben.                                                                                                                                                        | Zur Verhinderung einer allergischen Reaktion auf die Infusion                                                                                                                                           |
| Beginn der Waskyra-Infusion                | Waskyra wird als Tropfinfusion in eine Vene gegeben. Dieser Vorgang wird in einem Krankenhaus stattfinden und je Infusionsbeutel etwa 30 Minuten dauern. Die Anzahl der Beutel ist je nach Patient verschieden. | Um Stammzellen, die das korrekte WAS-Gen enthalten, in den Blutkreislauf zu injizieren, über den sie in ihr Knochenmark transportiert werden                                                            |
| Nach der Waskyra-Infusion                  | Sie bleiben etwa 4 bis 8 Wochen lang im Krankenhaus.                                                                                                                                                            | Zur Erholung. Sie werden überwacht, um zu überprüfen, ob die Behandlung wirkt, und etwaige Nebenwirkungen können behandelt werden, bis der Arzt überzeugt ist, dass Sie ohne Risiko aus dem             |

|  |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
|  |  | Krankenhaus entlassen werden können. |
|--|--|--------------------------------------|

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während der mit Waskyra durchgeführten klinischen Studien traten keine Nebenwirkungen auf, die dem Arzneimittel selbst zugeschrieben wurden. Allerdings können die Verfahren und Arzneimittel, die für die Verabreichung des Arzneimittels erforderlich sind, in Kombination mit Ihrem Krankheitsstatus Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen – begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung**

Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken (diese können schwerwiegend sein):

Eine Kombination mehrerer der folgenden Symptome: Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), Schüttelfrost, Husten, Kurzatmigkeit, schneller Herzschlag, Verwirrtheit, starkes Unwohlsein. Dies kann auf schwerwiegende Infektionen (einschließlich Aspergillus-Infektionen), Sepsis (einschließlich Pseudomonas-Sepsis) oder Aspirationspneumonie hindeuten – begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Ungewöhnliche Blutergüsse oder Blutungen, blasse Haut, extreme Müdigkeit, Verwirrtheit, geringere Urinausscheidung oder Schwellungen der Beine/Knöchel können auf Blutgerinnsel in kleinen Blutgefäßen, sogenannte „thrombotische Mikroangiopathie“, hinweisen – begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Eine Kombination aus Magen-/Bauchschmerzen, Schwellung, plötzlicher Gewichtszunahme, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) und dunklem Urin deutet auf eine schwere Lebererkrankung (venookklusive Lebererkrankung) hin, die nach Erhalt von Arzneimitteln zur Konditionierung auftreten kann – wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt.

Blutung im oberen Magen-Darm-Trakt: Erbrechen von Blut oder Material, das wie Kaffeesatz aussieht; schwarzer, teerartiger Stuhl; das Gefühl, ohnmächtig zu werden, oder Schwindelgefühl – begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), die Schock umfassen können: Ausschlag oder Nesselsucht, Juckreiz, Hitzewallungen, Anschwellen von Lippen, Gesicht, Zunge oder Rachen, pfeifende Atemgeräusche oder Atembeschwerden, Schwindel oder Ohnmacht – begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Transfusionsreaktion (während oder nach einer Transfusion): Fieber oder Schüttelfrost, Kurzatmigkeit, Brust-/Rückenschmerzen, dunkler Urin – begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

#### **Andere Nebenwirkungen (nach Häufigkeit aufgelistet, beginnend mit den häufigsten)**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Stomatitis (Wundsein oder Geschwüre im Mund)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

Influenza (Grippe)

Harnwegsinfektionen

Neutropenie (niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen)

Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)

Abdominalschmerz

Diarrhö hämorrhagisch (blutiger Durchfall)

Erbrechen  
Urtikaria  
Schock  
geschwollene Lippe  
Aphthöses Ulkus (Mundgeschwüre)  
Erythem (Hautrötung)  
Fieber  
Schleimhautentzündung (Entzündung der Schleimhaut des Mundes, der Nase/des Rachens oder des Darms)  
Leberenzym erhöht (erhöhte Leberenzymwerte, festgestellt in Bluttests)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Waskyra aufzubewahren?**

Diese Hinweise sind nur für Ärzte bestimmt.

Da dieses Arzneimittel in einem Krankenhaus verabreicht wird, ist das Krankenhaus für die korrekte Lagerung des Arzneimittels vor und während seiner Anwendung sowie für die ordnungsgemäße Beseitigung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett auf der Umverpackung und auf den Infusionsbeuteln nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist.

Bei < -130 °C lagern. Das Produkt erst unmittelbar vor der Verwendung auftauen. Das aufgetaute Produkt bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahren und innerhalb von 2 Stunden verwenden. Bei Arzneimitteln, die mit einer Konzentration von  $2 \times 10^6$  Zellen/ml formuliert sind, sollte die maximale Zeit bei Raumtemperatur 45 Minuten betragen. Nicht erneut einfrieren.

Der/die Infusionsbeutel ist/sind bis zum Auftauen in der Metallkassette/den Metallkassetten aufzubewahren.

Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall von Material menschlichen Ursprungs beseitigt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Waskyra enthält**

Der Wirkstoff ist Etuvetidigen autotemcel und besteht aus Ihren eigenen Stammzellen, die funktionierende Kopien des WAS-Gens enthalten.

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Waskyra enthält  $2-10 \times 10^6$  Zellen/ml einer mit lebensfähigen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Population in einer chargenabhängigen Konzentration.

Die anderen Bestandteile sind Dimethylsulfoxid (DMSO), Natriumchlorid und Humanalbuminlösung (siehe Abschnitt 2, „*Waskyra enthält Natrium und DMSO*“).

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen.

### **Wie Waskyra aussieht und Inhalt der Packung**

Die Waskyra-Infusionsdispersion ist eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion von Zellen.

Waskyra wird in 50-ml-Infusionsbeuteln aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit 10 ml bis 20 ml Infusionsdispersion geliefert. Jeder Infusionsbeutel mit zwei verfügbaren Stechdorn-Ports ist in einem EVA-Außenbeutel in einer Metallkassette verpackt.

Waskyra wird in einem Kryoversandbehälter, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für jeweils einen Patienten bestimmt sind, vom Herstellungsort zum Lager des Behandlungszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel Waskyra.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rom  
Italien

### **Hersteller**

AGC Biologics S.p.A.  
Via Meucci 3  
Openzone  
200091 Bresso (MI)  
Italien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <https://www.ema.europa.eu>. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Es ist wichtig, dass Sie diese Vorgehensweise vollständig durchlesen, bevor Sie Waskyra verabreichen.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Verabreichung des Arzneimittels

Waskyra ist innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austritts sicheren Behältnissen zu transportieren.

- Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher bei der Handhabung von Waskyra angemessene

Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

- Waskyra muss durchgehend bei  $< -130\text{ °C}$  aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.
- Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel muss auch mit den patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt bestätigt werden.

#### Definition der anzuwendenden Dosis

- Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen. Wenn für die zu infundierende Dosis mehr als ein Beutel Waskyra benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte  $< 1\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen. Das maximal zu verabreichende Waskyra-Volumen sollte daher  $< 20\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.

#### Vorbereitung auf die Infusion

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die unverpackten Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei  $< -130\text{ °C}$  aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und es ist für jeden Infusionsbeutel anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts zu bestätigen, dass das Verfallsdatum nicht abgelaufen ist.

#### Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen und Waskyra erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel(s) mit Waskyra und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass Waskyra für die Infusion verfügbar ist, wenn der Empfänger bereit ist.
- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Material menschlichen Ursprungs zu befolgen, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist unverzüglich zu benachrichtigen.
- Vor dem Auftauen von Waskyra ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten angegeben sind. Waskyra ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Waskyra darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen.

#### Auftauen

Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei 37 °C in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.

- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Waskyra sofort nach dem Auftauen zu verabreichen.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahren.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Waskyra darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.
- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

#### Anwendung

- Waskyra sollte nach den in dem qualifizierten Behandlungszentrum geltenden Standardverfahren für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.
- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.
- Wenn mehr als ein Beutel Waskyra benötigt wird, sollte immer nur ein Arzneimittelbeutel auf einmal aufgetaut werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter engmaschiger Beobachtung bleiben. Nach der Infusion sollte bis zu 3 Stunden lang eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) stattfinden und der Patient sollte hinsichtlich des Auftretens von Symptomen unter Beobachtung gehalten werden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Waskyra mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

### Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Waskyra in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlichen Ursprungs als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu beseitigen.

### Versehentliche Exposition

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Materialien menschlichen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Waskyra in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.