

## **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

Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1. Allgemeine Beschreibung

Zynteglo (Betibeglogene autotemcel) ist eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β<sup>A-T87Q</sup>-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält.

### 2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Das fertige Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Infusionsbeuteln, die eine Dispersion von 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml, suspendiert in einer Kryokonservierungslösung, enthalten. Jeder Infusionsbeutel enthält etwa 20 ml Zynteglo.

Die quantitativen Informationen bezüglich Wirkstärke, CD34<sup>+</sup>-Zellen und Dosis für das Arzneimittel sind im Chargeninformationsblatt aufgeführt. Das Chargeninformationsblatt ist im Deckel des für den Transport von Zynteglo verwendeten Kryocontainers beigelegt.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 391–1.564 mg Natrium.

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

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT), die keinen β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>-Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

## 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Zynteglo muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt/Ärzte verabreicht werden, der/die bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von TDT-Patienten haben.

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo besser zu verstehen.

### Dosierung

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo beträgt  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis ist für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren dieselbe.

Zynteglo ist zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und sollte nur einmalig verabreicht werden.

### *Mobilisierung und Apherese*

Die Patienten müssen sich einer HSZ-Mobilisierung und nachfolgenden Apherese unterziehen, um CD34<sup>+</sup>-Stammzellen zu gewinnen, die für die Arzneimittelherstellung verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisierungsschemas).

Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von CD34<sup>+</sup>-Zellen beträgt  $12 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. Wenn die Mindestdosis von Zynteglo von  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg nach der anfänglichen Arzneimittelherstellung nicht erreicht wird, kann der Patient sich einem oder mehreren zusätzlichen Mobilisierungs- und Apheresezyklen im Abstand von mindestens 14 Tagen unterziehen, um mehr Zellen für eine zusätzliche Herstellung zu gewinnen.

Die Entnahme einer CD34<sup>+</sup>-Stammzell-Reserve von  $\geq 1,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg (bei Gewinnung durch Apherese) oder  $> 1,0 \times 10^8$  TNC/kg (bei Gewinnung durch Knochenmarkentnahme) ist erforderlich. Diese Zellen müssen dem Patienten vor der myeloablativen Konditionierung und der Infusion mit Zynteglo entnommen und kryokonserviert werden. Die entnommene Reserve kann für eine Notfallbehandlung benötigt werden bei: 1. einer Beeinträchtigung von Zynteglo nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Zynteglo, 2. Nichtanwachsen des Transplantats (fehlendes Engraftment) oder 3. Einer Transplantatabstoßung nach der Zynteglo-Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

### *Konditionierung vor der Behandlung*

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass eine HSZT für einen Patienten angezeigt ist, bevor die myeloablativ Konditionierung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Zynteglo muss eine vollständige myeloablativ Konditionierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten myeloablativ Behandlungsschemas). Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hämoglobinwert (Hb)  $\geq 11$  g/dl für mindestens 30 Tage vor der Mobilisierung und während der myeloablativ Konditionierung beibehalten. Die Eisenchelat-Therapie sollte mindestens 7 Tage vor der myeloablativ Konditionierung abgesetzt werden. Die Prophylaxe für eine Lebervenen-Verschchlusskrankheit (VOD) wird empfohlen. Eine Krampfanfallsprophylaxe sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Prophylaxeschemas).

Mit der myeloablativen Konditionierung sollte nicht begonnen werden, bevor nicht der vollständige Satz von Infusionsbeuteln, die die Zynteglo-Gesamtdosis darstellen, erhalten und am Verabreichungsort gelagert wurde sowie die Verfügbarkeit der entnommenen Reserve bestätigt wurde.

#### *Verabreichung von Zynteglo*

Siehe Art der Anwendung unten und Abschnitt 6.6 bzgl. Einzelheiten zur Verabreichung und Handhabung von Zynteglo.

#### *Nach der Verabreichung von Zynteglo*

Jegliches innerhalb der ersten 3 Monate nach der Zynteglo-Infusion erforderliche Blutprodukt sollte bestrahlt werden.

Eine Wiederaufnahme der Eisenchelate-Therapie kann nach der Zynteglo-Infusion erforderlich sein und sollte auf der klinischen Praxis basierend erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1). Anstelle von Eisenchelation kann gegebenenfalls eine Phlebotomie durchgeführt werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Zynteglo wurde bei Patienten im Alter von > 65 Jahren nicht untersucht. Bei TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt werden sollen, muss eine HSZT angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Zynteglo wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

##### *Leberfunktionsstörung*

Zynteglo wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Leberfunktionsstörung untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo bei Kindern im Alter < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

##### *Patienten, die seropositiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV) oder das humane T-lymphotrope Virus (HTLV) sind*

Zynteglo wurde bei Patienten mit HIV-1, HIV-2, HTLV-1 oder HTLV-2 nicht untersucht. Ein negativer serologischer HIV-Test ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Zynteglo angenommen wird. Apheresematerial von Patienten mit einem positiven HIV-Test wird nicht zur Herstellung von Zynteglo angenommen.

#### Art der Anwendung

Zynteglo ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 6.6 bzgl. vollständiger Einzelheiten zum Verabreichungsprozess).

Nach Beendigung der 4-tägigen myeloablativen Konditionierung muss vor der Zynteglo-Infusion ein mindestens 48-stündiges Auswaschen erfolgen.

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den spezifischen Patienteninformationen auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) bestätigt werden. Die Gesamtzahl

der zu verabreichenden Infusionsbeutel sollte ebenfalls anhand des Chargeninformationsblattes bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Zynteglo-Infusion sollte sobald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Jeder Infusionsbeutel sollte innerhalb von weniger als 30 Minuten verabreicht werden. Falls mehrere Infusionsbeutel vorhanden sind, müssen alle Infusionsbeutel verabreicht werden. Das gesamte Volumen von jedem Infusionsbeutel sollte infundiert werden.

Nach der Zynteglo-Infusion sollten Standardverfahren zur Patientenversorgung nach einer HSZT befolgt werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Vorherige Behandlung mit einer HSZ-Gentherapie.

Gegenanzeigen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

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

#### Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von Arzneimitteln für eine zellbasierte neuartige Therapie müssen zutreffen. Um die Rückverfolgbarkeit sicherzustellen, müssen der Name des Produkts, die Chargennummer und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren aufbewahrt werden.

#### Allgemeines

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Mit Zynteglo behandelte Patienten sollten zu keinem Zeitpunkt nach der Behandlung Blut, Organe, Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenausweis enthalten, der dem Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Zynteglo ist nur zur autologen Anwendung bestimmt und darf nicht an andere Patienten verabreicht werden. Stellen Sie sicher, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) und der/den Metallkassette(n) übereinstimmt. Infundieren Sie Zynteglo nicht, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem/den Infusionsbeuteln oder der/den Metallkassette(n) nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

#### Risiken im Zusammenhang mit TDT und Eisenüberladung

Bei TDT-Patienten tritt aufgrund regelmäßiger Erythrozytentransfusionen eine Eisenüberladung auf, die zu Organschäden führen kann. Eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung ist bei TDT-Patienten mit nachgewiesenem stark erhöhtem Eisen im Herz, d. h., Patienten mit kardialem  $T2^* < 10$  ms mittels Magnetresonanztomographie (MRT), nicht angebracht. Eine MRT der Leber sollte bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit MRT-Ergebnissen, die einen Eisengehalt in der Leber  $\geq 15$  mg/g nachweisen, zur weiteren Beurteilung einer Leberbiopsie unterzogen werden. Wenn die Leberbiopsie

eine brückenbildende Fibrose, Zirrhose oder aktive Hepatitis nachweist, ist eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung nicht angebracht.

### Risiko einer Insertionsonkogenese

In klinischen Studien mit Zynteglo wurden keine Fälle von Leukämie oder Lymphom bei TDT-Patienten berichtet. Es gibt keine Berichte über LVV-vermittelter Insertionsmutagenese, die zur Onkogenese geführt hat. Dennoch besteht nach einer Behandlung mit Zynteglo ein theoretisches Risiko zur Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms.

Die Patienten sollten nach der Behandlung mit Zynteglo 15 Jahre lang jährlich auf Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms (einschließlich eines vollständigen Blutbildes) überwacht werden. Wenn bei einem mit Zynteglo behandelten Patienten eine Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für eine Analyse der Integrationsstellen entnommen werden.

### Serologische Tests

Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 getestet werden, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Zynteglo angenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

### Beeinträchtigung des HIV-Tests

Es ist wichtig zu beachten, dass Patienten, die Zynteglo erhalten haben, in Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR)-Assays wahrscheinlich positiv auf HIV getestet werden und zwar aufgrund der Insertion des LVV-Provirus, was zu einem falsch positiven HIV-Testergebnis führt. Patienten, die Zynteglo erhalten haben, sollten daher nicht mittels eines PCR-basierten Assays auf HIV untersucht werden.

### Engraftmentversagen, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments

Die Behandlung mit Zynteglo beinhaltet die Infusion und das Engraftment von CD34<sup>+</sup>-HSZ, die *ex vivo* mit einem LVV genetisch modifiziert wurden. In klinischen Studien erfolgte, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments, bei keinem der Patienten ein Versagen des Knochenmark-Engraftments (N = 45). Das Neutrophilen-Engraftment trat im Median (min.; max.) an Tag 21,0 (13; 38) nach der Infusion des Arzneimittels auf. Ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments, definiert als Versagen bis Tag 43 nach der Zynteglo-Infusion bei 3 aufeinanderfolgenden Bestimmungen an drei verschiedenen Tagen eine absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 500$  Zellen/ $\mu$ l zu erreichen, ist ein kurzfristiges, aber potenziell schwerwiegendes Risiko. Patienten, bei denen ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments auftritt, sollten eine Notfallbehandlung mit der entnommenen Stammzellreserve erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

### Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Thrombozyten-Engraftment ist definiert als 3 aufeinanderfolgende Thrombozytenzahlen  $\geq 20 \times 10^9/l$ , die an verschiedenen Tagen nach der Zynteglo-Infusion gemessen werden ohne dass Thrombozyten-Transfusionen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor und während des Beurteilungszeitraums verabreicht wurden. In klinischen Studien erfolgte bei mit Zynteglo behandelten TDT-Patienten (N = 45), die ein Thrombozyten-Engraftment erreicht haben, das Thrombozyten-Engraftment im Median an Tag 42,0 (19, 191). Es wurde keine Korrelation zwischen der Blutungsinzidenz und einem verzögerten Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Die Patienten sollten über das Risiko von Blutungen bis zur Normalisierung der Thrombozyten aufgeklärt werden. Die Patienten sollten auf Thrombozytopenie und Blutungen gemäß den Standardrichtlinien überwacht werden. Die Thrombozytenzahl sollte gemäß medizinischer Beurteilung bis zum Thrombozyten-Engraftment und der Normalisierung der Thrombozyten überwacht werden. Ein Blutbild und andere geeignete Tests sollten unverzüglich erwogen werden, wenn klinische Symptome auftreten, die auf Blutungen hindeuten.

## Anwendung von antiretroviralen Wirkstoffen und Hydroxyharnstoff

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung und mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient antiretrovirale Medikamente zur HIV-Prophylaxe benötigt, sollte die Zynteglo-Behandlung, einschließlich der Mobilisierung und Apherese von CD34<sup>+</sup>-Zellen bis hin zur Zynteglo-Infusion, verschoben werden, bis eine HIV-Infektion gemäß den lokalen Richtlinien für HIV-Tests hinreichend ausgeschlossen werden konnte.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 391–1564 mg Natrium pro Dosis, was 20 bis 78 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g entspricht.

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

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung bis mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Eisenchelatoren und dem myeloablativen Konditionierungswirkstoff müssen berücksichtigt werden. Eisenchelatoren sollten 7 Tage vor Beginn der Konditionierung abgesetzt werden. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für den Eisenchelator und den Wirkstoff für die myeloablativ Konditionierung müssen hinsichtlich der Empfehlungen für die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Substraten konsultiert werden.

Manche Eisenchelatoren sind myelosuppressiv. Nach der Zynteglo-Infusion ist die Anwendung dieser Eisenchelatoren für 6 Monate zu vermeiden. Wenn eine Eisenchelatherapie erforderlich ist, sollten nicht-myelosuppressive Eisenchelatoren erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Zynteglo mit Enzymen der hepatischen Cytochrom P-450-Familie oder Arzneimitteltransportern interagiert.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden, vor.

Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Zynteglo-Behandlung wurde nicht untersucht.

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

### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Zynteglo zu geben. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die ein Kind zeugen können, müssen vom Beginn der Mobilisierung bis mindestens 6 Monate nach Verabreichung von Zynteglo eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung (ein Intrauterinpressar oder eine Kombination aus hormoneller und Barrieremethode) anwenden. Lesen Sie die Zusammenfassung der Produkteigenschaften des Wirkstoffs zur myeloablativ Konditionierung für Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei Patienten, die sich einer Konditionierung unterziehen.

## Schwangerschaft

Ein negativer Serum-Schwangerschaftstest muss vor Beginn der Mobilisierung bestätigt werden und vor Beginn der Konditionierungsverfahren sowie vor der Verabreichung des Arzneimittels erneut bestätigt werden.

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Zynteglo nicht durchgeführt. Zynteglo darf während der Schwangerschaft aufgrund der myeloablativen Konditionierung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Zellen, die mit Zynteglo transduziert wurden, das Potenzial für eine *In-utero*-Übertragung auf den Fötus haben.

Es besteht keine Möglichkeit für eine Keimbahn-Übertragung des  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gens nach der Behandlung mit Zynteglo, daher gilt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Nachkommen eine allgemeine somatische Expression des  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gens auftritt, als vernachlässigbar.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zynteglo in die Muttermilch übergeht. Die Auswirkungen auf gestillte Kinder von Müttern, denen Zynteglo verabreicht wurde, wurden nicht untersucht.

Zynteglo darf nicht an Frauen, die stillen, verabreicht werden.

## Fertilität

Bisher liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Zynteglo auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit durch myeloablativ Konditionierung vor. Daher wird, wenn möglich, die Kryokonservierung von Spermata oder Eizellen vor der Behandlung empfohlen.

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

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

Die Auswirkung der Wirkstoffe zur Mobilisierung und des Wirkstoffs zur myeloablativen Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen.

### **4.8. Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zynteglo wurde bei 45 TDT-Patienten beurteilt. Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die auf Zynteglo zurückgeführt wurde, war Thrombozytopenie (2,2 %). Angesichts der geringen Patientenpopulation und Kohortengrößen geben die Nebenwirkungen in der nachfolgenden Tabelle keine vollständige Perspektive hinsichtlich der Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.



## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeitskonvention aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), und häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Die Tabellen 1, 2 und 3 enthalten Listen der Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese, myeloablative Konditionierung bzw. Zynteglo zurückgeführt werden, die bei TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden, in klinischen Studien auftraten.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese zurückgeführt werden**

<b>Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Sehr häufig (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1\%</math> bis <math>&lt; 10\%</math>)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Splenomegalie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, periphere sensorische Neuropathie	Schwindelgefühl, Beschwerden im Kopfbereich, Parästhesie
Herzkrankungen		Herzflattern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Lippenschwellung, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, orale Parästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen	Rückenschmerzen, muskuloskelettale Beschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle, Blutung an der Katheterstelle, blauer Fleck an der Katheterstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Ermüdung, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Schmerz an der Katheterstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Schmerz an der Einstichstelle, Schmerzen
Untersuchungen		Niedriges Magnesium im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Zitrattoxizität, Kontusion, Schmerzen während eines Eingriffs

**Tabelle 2 Nebenwirkungen, die auf die myeloablative Konditionierung zurückgeführt werden**

<b>SOC</b>	<b>Sehr häufig (≥ 10 %)</b>	<b>Häufig (≥ 1 % bis &lt; 10 %)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Neutropenische Sepsis, systemische Infektion, Staphylokokkeninfektion, Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Harnwegsinfektion, Schleimhautinfektion, Zellulitis, Vaginalinfektion, pustulöser Ausschlag, Follikulitis, Gingivitis, vulvovaginale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie	Lymphopenie, Leukozytose, niedrige Monozytenzahl, Neutrophilie, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration erhöht
Endokrine Erkrankungen		Primärer Hypogonadismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hypokalzämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperphosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angststörung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Lethargie, Geschmacksstörung, Ageusie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen
Augenerkrankungen		Bindehautblutung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo
Herzerkrankungen		Kongestives Herzversagen, Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hämatom, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Rachenentzündung	Hypoxie, pulmonale Raumforderung, Dyspnoe, Pleuraerguss, Lungenrasseln, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Husten, Kehlkopfschmerz, Schluckauf, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Analentzündung	Analblutung, Gastritis, gastrointestinale Entzündung, abdominelle Distension, Schmerzen im Oberbauch, Analfissur, Dyspepsie, Dysphagie, Ösophagitis,

<b>SOC</b>	<b>Sehr häufig (≥ 10 %)</b>	<b>Häufig (≥ 1 % bis &lt; 10 %)</b>
		Hämorrhoiden, Proktalgie. Lippentrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberkrankheit mit Venenokklusion, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht	Cholezystitis, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Ikterus, Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Pruritus, Hauthyperpigmentierung	Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, palpable Purpura, Pigmentierungsstörung, generalisierter Pruritus, Purpura, Schweißdrüsenenerkrankung, Urtikaria, trockene Haut, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Knochenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Blutung	Nachlassen der ovariellen Funktion, unregelmäßige Menstruation, vorzeitige Menopause, follikelstimulierendes Hormon im Blut erhöht, Testosteron im Blut erniedrigt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung, Schleimhautentzündung	Gesichtsödem, Hypothermie, Kältegefühl, Schmerzen, Xerose
Untersuchungen		C-reaktives Protein erhöht, Aspergillus Test positiv, Kalium im Blut erniedrigt, Gewicht erniedrigt, alkalische Phosphatase im Blut erniedrigt, Magnesium im Blut erniedrigt, forcierter expiratorischer Fluss erniedrigt, Gesamtprotein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, Retikulozytenzahl erniedrigt, Retikulozytenprozentzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion, Hautabschürfung

**Tabelle 3 Nebenwirkungen, die auf Zynteglo zurückgeführt werden**

SOC	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % bis < 10 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Blutungen*

Blutungen stellen eine potenzielle Komplikation von Thrombozytopenie nach einer myeloablativen Konditionierung und Behandlung mit Zynteglo dar. Die Mehrheit aller berichteten Blutungsereignisse waren nicht schwerwiegend. Vor dem Thrombozyten-Engraftment besteht ein Blutungsrisiko, das nach dem Thrombozyten-Engraftment bei Patienten mit fortgesetzter Thrombozytopenie weiterhin bestehen kann.

Nach dem Thrombozyten-Engraftment behielten alle Patienten Thrombozytenspiegel von  $\geq 20 \times 10^9/l$  bei. Die mediane (min.; max.) Dauer bis zu Thrombozytenzahlen von  $\geq 50 \times 10^9/l$  und  $\geq 100 \times 10^9/l$  ohne Unterstützung betrug 51 (20; 268) Tage (N = 45) bzw. 63,5 (20; 1.231) Tage (N = 42) (siehe Abschnitt 4.4 bzgl. Richtlinien zur Thrombozyten-Überwachung und -Behandlung).

#### *Hepatische venookklusive Erkrankung*

Schwerwiegende Ereignisse einer hepatischen VOD traten bei 11,1 % der Patienten nach der myeloablativen Konditionierung auf. 80 % dieser Patienten erhielten keine VOD-Prophylaxe. Alle Patienten, bei denen VOD auftrat, wurden mit Defibrotid behandelt und erholten sich. Bei Patienten mit TDT kann ein erhöhtes Risiko für VOD nach myeloablativer Konditionierung im Vergleich zu anderen Patientenpopulationen bestehen.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen auf Zynteglo*

Prämedikation für Infusionsreaktionen wurde nach Ermessen des Arztes gehandhabt. Infusionsbedingte Reaktionen auf Zynteglo wurden bei 13,3 % der Patienten beobachtet und traten am Tag der Zynteglo-Infusion auf. Alle Reaktionen klangen ab und waren mehrheitlich leicht. Die Ereignisse beinhalteten Abdominalschmerzen, Dyspnoe, Hitzewallung und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs bei 11,1 %, 2,2 %, 2,2 % bzw. 2,2 % der Patienten.

### Kinder und Jugendliche

Gemäß den verfügbaren Daten sind die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad von Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren ähnlich wie bei Erwachsenen mit der Ausnahme, dass VOD und Fieber bei Jugendlichen häufiger auftraten.

## 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 stehen keine Daten aus klinischen Studien hinsichtlich Überdosierung von Zynteglo zur Verfügung.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Weitere hämatologische Wirkstoffe, ATC-Code: B06AX02

#### Wirkmechanismus

Zynteglo bringt funktionelle Kopien eines modifizierten  $\beta$ -Globin-Gens in die HSZ des Patienten ein, indem autologe CD34<sup>+</sup>-Zellen mit BB305LVV transduziert werden. Hierdurch wird die zugrundeliegende genetische Ursache der Krankheit angesprochen. Nach der Zynteglo-Infusion siedeln sich transduzierte CD34<sup>+</sup>-HSZ im Knochenmark an und differenzieren, was zur Bildung von Erythrozyten führt, die biologisch aktives  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin (ein modifiziertes  $\beta$ -Globin-Protein) enthalten, welches in Kombination mit  $\alpha$ -Globin zur Bildung von funktionellem,  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-haltigem Hb (HbA<sup>T87Q</sup>) führt.  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin kann mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie relativ zu anderen Globin-Spezies im peripheren Blut quantifiziert werden. Die Expression von  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin wurde entwickelt, um das  $\beta/\alpha$ -Globin-Ungleichgewicht in den Erythrozyten von TDT-Patienten zu korrigieren, und sie hat das Potenzial, das Gesamt-Hb auf normale Werte zu erhöhen und die Abhängigkeit von regelmäßigen Erythrozytentransfusionen zu beseitigen. Es wird erwartet, dass die Wirkung des Arzneimittels nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Alle TDT-Patienten mit einem Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp, die Zynteglo mit mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung erhielten, bildeten HbA<sup>T87Q</sup> (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). Bei Patienten mit mindestens 6-monatiger Nachbeobachtung erhöhte sich das HbA<sup>T87Q</sup> nach der Zynteglo-Infusion im Allgemeinen kontinuierlich und stabilisierte sich etwa nach 6 Monaten. Die Patienten hatten in Monat 6 ein medianes HbA<sup>T87Q</sup> (min.; max.) von 4,901 (1,03; 9,59) g/dl in den Phase-I/II-Studien (N = 14, HGB-204 und HGB-205) und 9,409 (3,35; 10,60) g/dl in den laufenden Phase-III-Studien (N = 16; HGB-207 und HGB-212).

Das HbA<sup>T87Q</sup> blieb in den abgeschlossenen Phase-I/II-Studien im Allgemeinen bis Monat 24 mit einem Median (min.; max.) von 6,444 (1,10; 10,13) g/dl (N = 14, HGB-204 und HGB-205) und in den laufenden Phase-III-Studien mit einem Median von 8,766 (0,89; 11,40) g/dl (N = 3, HGB-207) stabil. Das HbA<sup>T87Q</sup> blieb bis zur letzten Nachbeobachtung bis Monat 60 weiterhin stabil, was die stabile Integration des  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gens in Langzeit-HSZ und eine stabile Expression des  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gens in Zellen der erythroiden Zelllinie nachweist.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit basiert auf Daten von 32 erwachsenen und jugendlichen TDT-Patienten mit einem Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp, die mit Zynteglo behandelt wurden (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (siehe Tabelle 4). In die klinischen Studien wurden wenige Patienten mit Genotypen eingeschlossen, die durch eine geringe endogene  $\beta$ -Globin-Produktion charakterisiert sind,

wie z. B. Patienten, die homozygot für IVS-I-110 oder IVS-I-5 sind, und phänotypisch ähnlich zu Patienten mit einem  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp sind.

**Tabelle 4 Baseline-Eigenschaften von Non- $\beta^0/\beta^0$ -Patienten mit TDT im Alter von  $\geq 12$  Jahren, die mit Zyteglo behandelt wurden (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)**

Studie	Gesamtzahl der Patienten (junge Erwachsene/ Jugendliche)	Alter (Jahre) Median (min.; max.)	Transfusionsvolumen vor der Aufnahme (ml/kg/Jahr) Median (min.; max.)	Transfusionshäufigkeit vor der Aufnahme (Anzahl/Jahr) Median (min.; max.)
HGB-205	4 (2)	junge Erwachsene/ Jugendliche*	181,85 (138,8; 197,3)	12,50 (10,5; 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16; 34)	151,28 (140,0; 234,5)	13,75 (10,0; 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12; 34)	192,92 (152,3; 251,3)	17,50 (11,5; 37,0)
HGB-212	3 (1)	junge Erwachsene/ Jugendliche*	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,5; 39,5)

\*Altersbereich nicht angegeben, um die Identität der Patienten schützen

#### *Transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie (TDT)*

Patienten wurden als transfusionsabhängig betrachtet, wenn sie in der Vorgeschichte Erythrozytentransfusionen mit mindestens 100 ml/kg/Jahr oder  $\geq 8$  Erythrozytentransfusionen pro Jahr in den beiden Jahren vor der Aufnahme hatten. Patienten in den klinischen Studien erhielten ein medianes (min.; max.) Erythrozytentransfusionsvolumen von 175,74 (138,8; 251,3) ml/kg/Jahr und eine mediane (min.; max.) Anzahl von 14,75 (10,0; 39,5) Erythrozytentransfusionen pro Jahr.

Jugendliche mit einem bekannten und verfügbaren HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spender wurden von den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Das mediane (min.; max.) Alter in den Studien betrug 19,0 (12; 34) Jahre, 56,3 % waren Frauen; 59,4 % Asiaten und 40,6 % Weiße/Kaukasier. Alle Patienten hatten einen Karnofsky-/Lansky-Performance-Score  $\geq 80$  und die Mehrzahl (18/32; 56,3 %) hatte bei der Baseline einen Performance-Score von 100. Das kardiale T2\* bei Baseline betrug  $> 20$  ms. Das mediane (min.; max.) Serumferritin betrug bei Baseline 3.778,7 (784; 22.517) pmol/l und die mediane (min.; max.) Eisenkonzentration in der Leber betrug 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212).

#### *Mobilisierung und Apherese*

Allen Patienten wurde vor dem Aphereseverfahren G-CSF und Plerixafor zur Mobilisierung der Stammzellen verabreicht. Die geplante Dosis von G-CSF betrug 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  bei Patienten mit Milz und 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  bei Patienten ohne Milz und wurde an den Tagen 1 bis 5 der Mobilisierung morgens verabreicht. Die geplante Plerixafor-Dosis betrug 0,24 mg/kg/Tag und wurde an den Tagen 4 und 5 der Mobilisierung abends verabreicht. Wenn ein dritter Entnahmetag erforderlich war, wurde die Plerixafor- und G-CSF-Dosierung bis Tag 6 verlängert. Die G-CSF-Dosis wurde um die Hälfte verringert, wenn die Leukozytenzahl am Tag vor der Apherese  $> 100 \times 10^9/\text{l}$  betrug. Bei den meisten Patienten wurde die Mindestzahl von CD34<sup>+</sup>-Zellen zur Herstellung von Zyteglo in 1 Mobilisierungs- und Apheresezyklus entnommen.

### *Konditionierung vor der Behandlung*

Bei allen Patienten wurde vor der Behandlung mit Zynteglo eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchgeführt. Für Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 3,2 mg/kg/Tag, verabreicht als tägliche 3-stündige i.v.-Infusion für 4 Tage mit einem empfohlenen AUC-Zielwert<sub>0-24 h</sub> von 3800–4500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . Für Patienten im Alter von 12-17 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 0,8 mg/kg, verabreicht als 2-stündige i.v.-Infusion alle 6 Stunden für insgesamt 16 Dosen mit einem empfohlenen AUC-Zielwert<sub>0-6 h</sub> von 950–1125  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Busulfan wurde für Informationen hinsichtlich der geeigneten Methode zur Bestimmung der gewichtsbasierten Dosierung von Patienten verwendet. Dosisanpassungen von Busulfan wurden nach Bedarf basierend auf pharmakokinetischer Überwachung durchgeführt.

Die mediane (min.; max.) Busulfan-Dosis betrug 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/Tag (N = 32). Die AUC<sub>0-24 h</sub> wurde während Tag 1 bestimmt und bildete die Grundlage für die Dosis an Tag 3; die mediane (min.; max.) geschätzte tägliche AUC betrug 4394,5 (3030; 9087)  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . (N = 32). Alle Patienten mit Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotypen erhielten vor Beginn der Busulfan-Behandlung eine Krampfanfallsprophylaxe mit anderen Wirkstoffen als Phenytoin. Phenytoin wurde aufgrund seiner wohlbekannteren Induktion der Glutathion-S-Transferase und von P450 und der daraus resultierenden Erhöhung der Busulfan-Clearance sowie aufgrund der weitverbreiteten Verfügbarkeit von Antikonvulsiva, die den Busulfan-Metabolismus nicht beeinträchtigen, nicht als Krampfanfallsprophylaxe angewendet.

Im Rahmen von HGB-207 und HGB-212 war gemäß institutionellen Verfahrensweisen eine Prophylaxe gegen ein(e) VOD/hepatisches sinusoidales Obstruktionssyndrom mit Ursodesoxycholsäure oder Defibrotid erforderlich.

### *Verabreichung von Zynteglo*

Allen Patienten (N = 32) wurde Zynteglo in einer medianen (min.; max.) Zelldosis von  $7,80 \times 10^6$  (5,0; 19,4) CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg als intravenöse Infusion verabreicht.

### *Nach der Verabreichung von Zynteglo*

Insgesamt erhielten 31,1 % der Patienten (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) innerhalb von 21 Tagen nach der Zynteglo-Infusion G-CSF. In Phase-III-Studien wurde die Anwendung von G-CSF für 21 Tage nach der Zynteglo-Infusion jedoch nicht empfohlen.

### Studien HGB-204 und HGB-205

HGB-204 und HGB-205 waren offene, einarmige, 24-monatige Phase-I/II-Studien mit 22 TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), von denen 14 einen Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) und 8, in HGB-204, einen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp hatten. Alle Patienten schlossen die HGB-204 bzw. HGB-205 ab und wurden für die langfristige Nachbeobachtung in die LTF-303-Studie aufgenommen. Die mediane (min.; max.) Nachbeobachtungsdauer von Patienten mit einem Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp betrug 44,63 (35,8; 61,3) Monate. Alle Patienten waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) bis Monat 24, definiert als gewichteter Durchschnitt von Hb  $\geq 9$  g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von  $\geq 12$  Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Zynteglo-Infusion. Von den Patienten mit einem Non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp erreichten bis Monat 24 11/14 (78,6 %; 95 %-KI 49,2 %-95,3 %) eine TI (Tabelle 2). Bei diesen 11 Patienten betrug der mediane (min.; max.) gewichtete Durchschnitt des Hbs während der TI 10,51 (9,3; 13,3) g/dl (Tabelle 5).

Alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine TI erreicht haben, behielten die TI bis Monat 36 bei, mit einer min., max. Dauer der TI von 28,3+; 57,6+ Monaten (N = 11). Die mediane (min.; max.) Zeit bis zur letzten Erythrozytentransfusionen betrug 0,46 (0,2; 5,8) Monate nach der Zynteglo-Infusion.

Bei den 3 Patienten, die keine TI erreichten, wurde zwischen dem Besuchstermin in Monat 6 und dem Besuch in Monat 24 im Vergleich zum Niveau der Erythrozytentransfusionen vor der Studie eine Reduktion des erforderlichen Transfusionsvolumens um 100 %, 86,9 % bzw. 26,8 % und der Transfusionshäufigkeit um 100 %, 85,3 % bzw. 20,7 % beobachtet. Die Reduktion des Volumens und der Häufigkeit wurde bis zur letzten Nachbeobachtung in LTF-303 beibehalten.

Das mediane (min.; max.) Gesamt-Hb in Monat 6 betrug bei Patienten, die in den vorangegangenen 60 Tagen keine Transfusion erhalten hatten, 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N = 11). Das Gesamt-Hb blieb bis Monat 24, bei einem Median (min.; max.) von 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N = 12), und bis Monat 36, bei einem Median (min.; max.) von 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N = 13), stabil.

Nach der Zynteglo-Infusion erfolgte die Eisenchelatanwendung des Patienten nach Ermessen des Arztes. Von den 14 Non- $\beta^0/\beta^0$ -Patienten, die in HGB-204 und HGB-205 behandelt wurden und Monat 6 abgeschlossen haben, berichteten 9 Patienten (64,3 %) bei der letzten Nachbeobachtung über eine andauernde Eisenchelatanwendung. Die übrigen 5 Patienten (35,7 %) hatten die Eisenchelatanwendung abgesetzt; 4 (28,6 %) von diesen Patienten für mindestens 6 Monate bei einer medianen (min.; max.) Dauer von 26,40 (11,5; 42,2) Monaten vom Absetzen der Eisenchelation bis zur letzten Nachbeobachtung dieser 4 Patienten. Des Weiteren erhielten 3 von den 14 behandelten Patienten in HGB-205 (21,4 %) eine Phlebotomie zur Entfernung von Eisen. Von den 11 Patienten, die eine TI erreichten, setzten 4 Patienten (36,4 %) die Eisenchelation für mindestens 6 Monate ab und 3 Patienten (27,3 %) erhielten Phlebotomie.

48 Monate nach der Infusion von Zynteglo betrug bei Patienten, die eine TI erreicht haben, die mediane (min.; max.) Reduktion des Serumferritinspiegels gegenüber Baseline 70,00 % (39,2; 84,8) (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205). Die mediane Reduktion des Eisengehalts in der Leber betrug 62,50 % in einem Bereich von einer 83,3%igen Reduktion bis zu einem 269,2%igen Anstieg gegenüber Baseline (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205).

### Studien HGB-207 und HGB-212

HGB-207 und HGB-212 sind laufende offene, einarmige, 24-monatige Phase-3-Studien, die voraussichtlich 39 Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit TDT einschließen (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), von denen 29 einen Non- $\beta^0/\beta^0$  Genotyp (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) und 10, in HGB-212, einen  $\beta^0/\beta^0$  Genotyp haben. Diese Studien werden mit einer im Vergleich zu den Phase-I/II-Studien verbesserten Transduktion durchgeführt, was zu einer höheren durchschnittlichen Anzahl funktioneller Kopien des Transgens ( $\beta^{A-T87Q}$ -Globin), die in den autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen integriert sind, führt. Achtzehn Erwachsene und Jugendliche mit TDT mit einem Non  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp wurden mit Zynteglo in den Phase-III-Studien (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) behandelt und die mediane (min.; max.) Dauer ihrer Nachbeobachtung betrug 15,92 (5,6; 26,3) Monate. Alle Patienten waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit (TI) bis Monat 24, definiert als gewichteter Durchschnitt von Hb  $\geq 9$  g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von  $\geq 12$  Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Zynteglo-Infusion. Zehn Patienten sind für die Beurteilung der TI auswertbar. Von diesen erreichten 9/10 (90 %; 95 %-KI 55,5–99,7 %) zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine TI. Bei diesen 9 Patienten betrug der mediane (min.; max.) gewichtete Durchschnitt des Hbs während der TI 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (Tabelle 5).

Alle Patienten (N = 9), die eine TI erreicht haben, haben diese mit einer min.; max. Dauer der TI von 12,1+; 21,3+ Monaten beibehalten. Die mediane (min.; max.) Zeit bis zur letzten Erythrozytentransfusion betrug 1,08 (0,5; 2,2) Monate nach der Zynteglo-Infusion.



Für den einzigen Patienten, der keine TI erreicht hat, wurde von Monat 12 bis Monat 24 eine Reduktion des erforderlichen Transfusionsvolumens um 51,5 % und der Transfusionshäufigkeit um 43,4 % verglichen mit den Erythrozytentransfusionen vor der Studie beobachtet.

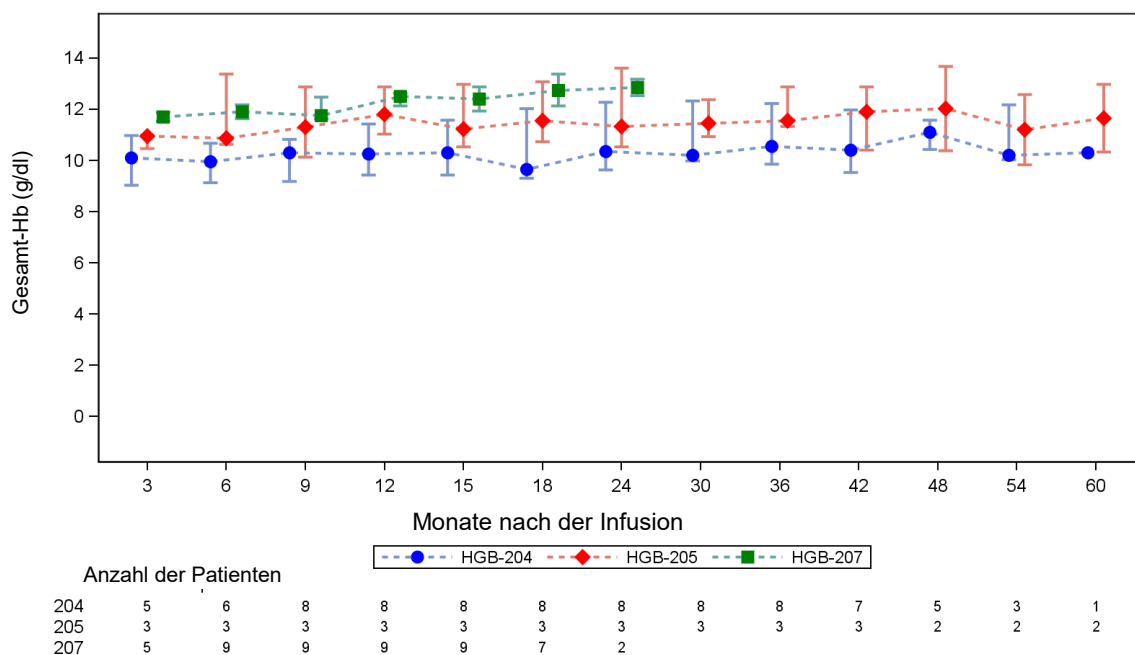
Das mediane (min.; max.) Gesamt-Hb in Monat 6 bei Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 60 Tage keine Transfusion erhalten hatten, betrug 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N = 18). Das Gesamt-Hb blieb bis Monat 24 bei einem Median (min.; max.) von 12,85 (12,5; 13,2) g/dl (N = 2) stabil.

Nach der Zynteglo-Infusion erfolgte die Eisenchelatanwendung des Patienten nach Ermessen des Arztes. Von den 18 Non- $\beta^0/\beta^0$ -Patienten, die in HGB-207 und HGB-212 behandelt wurden und Monat 6 abgeschlossen haben, berichteten 5 Patienten (27,8 %) bei der letzten Nachbeobachtung über eine andauernde Eisenchelatanwendung. Die übrigen 13 Patienten (72,2 %) hatten die Eisenchelatanwendung abgesetzt; 9 (50 %) von diesen Patienten für mindestens 6 Monate bei einer medianen (min.; max.) Dauer von 16,89 (6,9; 25,4) Monaten vom Absetzen der Eisenchelation bis zur letzten Nachbeobachtung dieser 9 Patienten. Des Weiteren erhielten 5 von den 18 behandelten Patienten in HGB-207 (27,8 %) eine Phlebotomie zur Entfernung von Eisen. Von den 9 Patienten, die eine TI erreichten, setzten 6 Patienten (66,7 %) die Eisenchelation für mindestens 6 Monate ab und 2 Patienten (22,2 %) erhielten eine Phlebotomie.

Zur Bewertung des Abklingens der Dyserythropoese, dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Merkmal der TDT, wurden explorative Analysen im Knochenmark durchgeführt. Vor der Behandlung entnommene Knochenmarkbiopsien stimmten mit der Diagnose einer TDT überein, einschließlich eines niedrigen Myeloid-Erythroid-Verhältnisses (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212), das eine erythroide Hyperplasie widerspiegelt. Bei 9 Patienten, die eine TI erreichten und in Monat 12 eine Knochenmarkbeurteilung erhielten, erhöhte sich das Myeloid-Erythroid-Verhältnis von einem Median (min.; max.) von 0,2 (0,1 bis 0,7) bei Baseline auf einen Median von (min.; max.) 0,83 (0,6 bis 1,9) in Monat 12 nach der Zynteglo-Infusion, was darauf hindeutet, dass Zynteglo die Erythropoese bei TDT-Patienten verbessert.

### Gesamtergebnisse

**Abbildung 1 Medianes Gesamthämoglobin im Zeitverlauf bei Non- $\beta^0/\beta^0$ -TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden und Transfusionsunabhängigkeit erreichten (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und LTF-303)**



Die Balken stellen Interquartilbereiche dar.

Das Gesamt-Hb stellt alle Patienten ohne akute oder regelmäßige Erythrozytentransfusionen innerhalb von 60 Tagen vor dem Messzeitpunkt dar.

**Tabelle 5** Wirksamkeitsergebnisse für Non- $\beta^0/\beta^0$ -TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212 und LTF-303)

HbA <sup>T87Q</sup> in Monat 6 (g/dl) n Median (min.; max.)	HbA <sup>T87Q</sup> in Monat 24 (g/dl) n Median (min.; max.)	Hb in Monat 6* (g/dl) n Median (min.; max.)	Hb in Monat 24* (g/dl) n Median (min.; max.)	TI** n/N <sup>^</sup> (%) [95 %- KI]	WA-Hb während TI (g/dl) n Median (min.; max.)	Dauer der TI (Monate) n Median (min.; max.)
<b>HGB-205</b>						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0 %) [19,4; 99,4]	3 11,35 (10,5; 13,0)	3 N. e. (38,2+; 57,6+)
<b>HGB-204</b>						
10 4,153 (1,03; 8,52)	10 5,418 (1,10; 9,60)	7 9,20 (7,7; 13,3)	8 10,35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0 %) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,3)	8 N. e. (28,3+; 51,3+)
<b>HGB-207</b>						
13 9,324 (3,35; 10,60)	3 8,766 (0,89; 11,40)	15 11,80 (8,4; 13,3)	2 12,85 (12,5; 13,2)	9/10 (90,0 %) [55,5; 99,7]	9 12,22 (11,4; 12,8)	9 N. e. (12,1+; 21,3+)
<b>HGB-212</b>						
3 10,094 (5,06; 10,33)	n. z.***	3 12,10 (8,5; 12,2)	n. z.***	n. z.***	n. z.***	n. z.***

\* Patienten, die in den vorangegangenen 60 Tagen keine Transfusion erhalten haben.

\*\*Transfusionsunabhängigkeit (TI): ein gewichteter Durchschnitt von Hb  $\geq$  9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von  $\geq$  12 Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Arzneimittelinfusion.

\*\*\* Derzeit stehen keine auswertbaren Patienten für diese Endpunkte zur Verfügung.

N<sup>^</sup> stellt die Gesamtzahl der für TI auswertbaren Patienten dar, definiert als Patienten, die ihre Hauptstudie abgeschlossen haben (d. h. 24-monatige Nachbeobachtung) oder TI erreicht haben bzw. TI in ihrer Hauptstudie nicht erreichen werden.

N. e. = nicht erreicht. N. z. = nicht zutreffend. Hb = Gesamt-Hb. WA-Hb = gewichteter Durchschnitt des Hbs.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zynteglo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit  $\beta$ -Thalassämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bei Zynteglo handelt es sich um ein autologes Gentherapeutikum, das aus *ex vivo* gentechnisch veränderten autologen Zellen besteht. Aufgrund der besonderen Natur von Zynteglo sind konventionelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

## **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden keine konventionellen Studien zur Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität des bei der Herstellung von Zynteglo für die Transduktion verwendeten BB305-LVV wurde *in vitro* und *in vivo* untersucht. Ein *in vitro*-Immortalisierungs (IVIM)-Assay, der mit BB305-LVV transduzierten Maus-Knochenmarkzellen (BMC) durchgeführt wurde, zeigte ein minimales mutagenes Potenzial (Fitness-Score  $\approx 0,1 \times 10^{-4}$ ). Eine Insertionsstellenanalyse (ISA) von Maus-BMC und menschlichen CD34<sup>+</sup>-HSZ, die vor der Transplantation transduziert wurden, zeigten keine Anreicherung von Insertionen in oder in der Umgebung von Genen, die mit Krebs in Verbindung stehen. Eine Studie zur Pharmakologie, Biodistribution, Toxizität und Genotoxizität wurde in einem Mausmodell für  $\beta$ -Thalassämie durchgeführt. In dieser Studie gab es keine Hinweise auf Toxizität, Genotoxizität oder Onkogenese (Tumorigenität) in Verbindung mit der Integration des BB305-LVV und keine Toxizität in Verbindung mit der Bildung von  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin. Eine ISA der BMC nach der Transplantation zeigte keine bevorzugte Integration in der Nähe von oder innerhalb von Genen, die klinisch (für gammaretrovirale Vektoren) entweder mit klonaler Dominanz oder Leukämie in Verbindung stehen, und es wurden keine Hinweise auf klonale Dominanz beobachtet. Zusätzliche Studien mit menschlichen CD34<sup>+</sup>-HSZ, die an immundefiziente Mäuse nach einer Myeloablation verabreicht wurden, zeigten keine Toxizität, Tumorigenität oder Genotoxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Cryostor CS5  
Natriumchlorid

### **6.2. Inkompatibilitäten**

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

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

Gefroren: 1 Jahr bei  $\leq -140^\circ\text{C}$ .

Nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

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

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei  $\leq -140^\circ\text{C}$  bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern.

Bewahren Sie (den) Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

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

20 ml Infusionsbeutel aus fluoriertem Ethylenpropylen, jeweils einzeln in einem transparenten Beutel in einer Metallkassette verpackt.

Zynteglo wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallbehälter enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Zynteglo. Für einen Patienten können mehrere Infusionsbeutel vorhanden sein.

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

Bestrahlung könnte zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen.

*Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*

- Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte menschliche Blutzellen. Medizinische Fachkräfte, die Zynteglo handhaben, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz) treffen, um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

*Vorbereitung der Infusion*

- Jede Metallkassette der Flüssigstickstoffaufbewahrung entnehmen und jeden Infusionsbeutel aus den Metallkassetten nehmen.
- Bestätigen, dass auf dem/den Infusionsbeutel(n) Zynteglo aufgedruckt ist.
- Bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) befinden. Zynteglo darf nicht infundiert werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Alle Infusionsbeutel auf Vollständigkeit prüfen und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblattes für jeden Infusionsbeutel bestätigen, dass sich dieser innerhalb des Verfalldatums befindet.
- Jeder Infusionsbeutel sollte vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beeinträchtigt ist, sollten die lokalen Richtlinien befolgt und umgehend bluebird bio kontaktiert werden.

*Auftauen und Verabreichung*

- Auftauen von Zynteglo bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad. Das Auftauen jedes Infusionsbeutels dauert etwa 2 bis 4 Minuten. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Infusionsports beim Auftauen in einem Wasserbad nicht untertauchen.
- Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Kneten des Infusionsbeutels vorsichtig mischen bis der gesamte Inhalt homogen ist. Den sterilen Port am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Port abdeckt, freilegen.
- Den Infusionsbeutel mit dem Arzneimittel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden.
- Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern oder bestrahlen.
- Jeden Infusionsbeutel von Zynteglo per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten verabreichen. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel vorhanden ist, jeden

Infusionsbeutel vollständig verabreichen, bevor der nächste Infusionsbeutel aufgetaut und verabreicht wird.

- Zynteglo sollte so bald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen verabreicht werden. Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Zynteglo und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Das Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Für nicht verwendete Arzneimittel und Abfallmaterial sollten lokale Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs befolgt werden. Alle Materialien, die in Berührung mit Zynteglo gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sollten als potenziell infektiöse Abfälle in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.  
Stadsplateau 7  
WTC Utrecht  
3521AZ Utrecht  
Niederlande

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

EU/1/19/1367/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2019

### **10. STAND DER INFORMATION**

{TT. Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> und auf den Internetseiten <Name der nationalen Behörde (Link)> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR  
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- 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**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON  
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN  
BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Minaris Regenerative Medicine GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
DEUTSCHLAND

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Minaris Regenerative Medicine GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
DEUTSCHLAND

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

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (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 der Markteinführung von Zynteglo in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien und des Programms zur kontrollierten Verteilung, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Programm zur Schulung und kontrollierten Verteilung dient dazu, Informationen zur sicheren Anwendung von Zynteglo zur Verfügung zu stellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zynteglo vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten/Betreuern, bei denen erwartet wird, dass sie Zynteglo verschreiben, abgeben und/oder erhalten, die folgenden Schulungsunterlagen zugänglich sind/durch Berufsverbände verteilt werden:

- Schulungsmaterialien für Ärzte
- Patienteninformationspaket

**Die Schulungsmaterialien für den Arzt** sollen Folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- eine Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen
- eine Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung

- **Die Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Wirkstoffe zur Mobilisierung und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.
- Die Behandlung mit Zynteglo im Rahmen der klinischen Studien war mit verzögertem Thrombozyten-Engraftment assoziiert. Es wurde keine Korrelation zwischen der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) von Blutungen und der Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Blutungen als Konsequenz von Thrombozytopenie sind zu ergreifen. Patienten sollten auf das Risiko von nicht leicht zu identifizierenden Blutungsereignissen wie innere Blutungen aufmerksam gemacht werden.
- Theoretisch ist die Behandlung mit Zynteglo mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese assoziiert, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann. Alle Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen von Leukämie beraten werden und bei Vorliegen dieser Anzeichen umgehend ärztliche Hilfe aufsuchen.
- Ein negativer serologischer Test auf HIV ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apherese material zur Herstellung von Zynteglo angenommen wird.
- Das potenzielle Risiko eines Verlusts des Ansprechens auf Gentherapie kann zum Verlust der Transfusionsunabhängigkeit oder zu einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, führen.
- Bei allen Patienten sollte eine jährliche Kontrolle des vollständigen Blutbildes und des Gesamthämoglobinspiegels zur Überwachung auf Leukämie/Lymphom bzw. der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit durchgeführt werden.
- Das kurzfristige potenzielle Behandlungsrisiko mit Zynteglo besteht in einem fehlenden Engraftment, was durch die Verabreichung von Reservezellen behandelt werden soll.
- Die Notwendigkeit, Folgendes zu erklären und das Verständnis der Patienten sicherzustellen:
  - potenzielle Risiken einer Behandlung mit Zynteglo
  - Anzeichen von Leukämie/Lymphom und die zu ergreifenden Maßnahmen
  - den Inhalt der Patientenbroschüre



- die Notwendigkeit, den Patientenausweis bei sich zu tragen und ihn allen Angehörigen des Gesundheitswesens vorzuzeigen
- Aufnahme in das Arzneimittelregister
- Umfang des Registers und Aufnahme von Patienten
- **Die Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
  - Anweisungen zur Annahme und Lagerung von Zynteglo sowie zur Überprüfung von Zynteglo vor der Anwendung
  - Anweisungen zum Auftauen von Zynteglo
  - Anweisungen zur Schutzausrüstung und Behandlung von verschüttetem Material

**Das Patienteninformationspaket** soll Folgendes enthalten:

- die Packungsbeilage
- eine Patienten-/Betreuerbroschüre
- einen Patientenausweis
- **Die Patienten-/Betreuerbroschüre** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
  - Die Behandlung mit Zynteglo ist theoretisch mit dem Risiko der Entwicklung einer Malignität assoziiert. Anzeichen einer Leukämie und die Notwendigkeit, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn diese Anzeichen vorhanden sind.
  - Der Patientenausweis und die Notwendigkeit, ihn bei sich zu tragen und allen behandelnden Angehörigen von Gesundheitsberufen mitzuteilen, dass man mit Zynteglo behandelt wurde.
  - Das potenzielle Risiko eines Verlusts des Ansprechens auf Gentherapie kann zum Verlust der Transfusionsunabhängigkeit oder zu einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, führen.
  - Die Wichtigkeit jährlicher Untersuchungen.
  - Die Behandlung mit Zynteglo ist mit dem Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments assoziiert, was zu einer verstärkten Blutungsneigung führen kann.
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen und die Notwendigkeit, einen Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen für ungewöhnliche oder verlängerte Blutungen oder andere relevante Anzeichen bestehen.
  - Aufnahme in das Arzneimittelregister.
- **Der Patientenausweis** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
  - Informationen zum Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments, das potenziell zu Blutungen führt, und theoretische Risiken.
  - Erklärung darüber, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden darf.
  - Erklärung darüber, dass der Patient mit Zynteglo behandelt wurde, einschließlich der Chargennummer und des Behandlungsdatums bzw. der -daten.
  - Einzelheiten zur Meldung unerwünschter Ereignisse.
  - Informationen über die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse bestimmter kommerzieller HIV-Tests aufgrund von Zynteglo.
  - Kontaktangaben dazu, wo Angehörige von Gesundheitsberufen weitere Informationen erhalten können.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zynteglo vermarktet wird, ein über die routinemäßigen Maßnahmen der Risikominimierung hinausgehendes System zur Verteilungskontrolle von Zynteglo besteht. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verordnet, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

- Zynteglo steht nur durch von bluebird qualifizierte Behandlungszentren zur Verfügung, um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen. Die Auswahl von

Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit nationalen Gesundheitsbehörden.

- **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>
Um die Angemessenheit der Akzeptanzkriterien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Akzeptanzkriterien hinsichtlich Eigenschaften in Bezug auf Wirksamkeitstests unter Verwendung von Chargenfreigabedaten und klinischen Ergebnissen erneut nach 6-monatiger Nachbeobachtung von 20 Patienten, die mit kommerziellen Chargen behandelt wurden, bewerten.	Zwischenberichte: Bei jeder jährlichen Verlängerung  Wenn 20 Patienten mit 6-monatiger Nachbeobachtung behandelt wurden
Nichtinterventionelle Sicherheitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie (TDT) ohne $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp weiter zu charakterisieren und zu kontextualisieren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Prüfung basierend auf Daten eines Produktregisters (REG-501) durchführen und die Ergebnisse einreichen und Daten von Patienten eines bestehenden europäischen Registers, die mit HLA-kompatibler, allogener HSZT behandelt wurden, als Vergleichsgruppe verwenden.	Prüfplan- Einreichung: Dezember 2020  Zwischenberichte: - bei jeder jährlichen Verlängerung - Dezember 2024 - Dezember 2034  Endergebnisse: Q4 2039

#### **E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie (TDT) ohne $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Zwischen- und Abschlussdaten von Studie HGB-207 einreichen.	Zwischen- ergebnisse: Bei jeder jährlichen Verlängerung End- ergebnisse: Dezember 2021

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT) ohne <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Zwischen- und Abschlussdaten von Patienten mit einem schweren Non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp wie IVS-I-110, die in Studie HGB-212 eingeschlossen sind, einreichen.</p>	<p>Zwischen- ergebnisse: Bei jeder jährlichen Verlängerung End- ergebnisse: Dezember 2021</p>
<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT) ohne <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Zwischendaten und die Ergebnisse der 5-jährigen Nachbeobachtung aus Studie LTF-303 einreichen.</p>	<p>Zwischen- ergebnisse: Bei jeder jährlichen Verlängerung End- ergebnisse: Dezember 2024</p>

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### METALLKASSETTE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
(Betibeglogen Autotemcel)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β<sup>A-T87Q</sup>-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor transduzierte hämatopoetische Stammzellen mit einer Stärke von 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml enthält.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Cryostor CS5 und Natriumchlorid.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

20 ml

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl von Infusionsbeuteln und CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg für diesen Patienten.

#### 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

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei  $\leq -140$  °C bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern. Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

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

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur Handhabung von Material humanen Ursprungs zu entsorgen.

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.  
Stadsplateau 7  
WTC Utrecht  
3521AZ Utrecht  
Niederlande  
Tel: +31 (0) 303 100 450  
E-Mail: medinfo@bluebirdbio.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1367/001

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

Patienten-ID:  
COI-ID:  
Nachname:  
Vorname:  
Geburtsdatum:  
DIN:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**INFUSIONSBEUTEL**

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

Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
(Betibeglogen Autotemcel)  
Zur intravenösen Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

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

Patienten-ID:  
COI-ID:  
Nachname  
Vorname:  
Geburtsdatum:  
DIN:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

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

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl von Infusionsbeuteln und CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg für diesen Patienten.  
20 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur autologen Anwendung.

**ANGABEN AUF DEM CHARGENINFORMATIONSBLETT, DAS JEDER PATIENTENBEZOGENEN LIEFERUNG BEIGEFÜGT IST**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
(Betibeglogen Autotemcel)

**2. WIRKSTOFF(E)**

Zynteglo ist eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β<sup>A-T87Q</sup>-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor transduzierte hämatopoetische Stammzellen enthält.

**3. SPENDER- UND PRODUKTCODE**

PATIENTENDATEN

Name (Nachname, Vorname):  
Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ):  
Gewicht bei der ersten Entnahme (kg):  
Patienten-ID:

**4. CHARGENUMMER, INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND VERFALLDATUM**

INFORMATIONEN ZU GELIEFERTER/N CHARGE(N)

Die folgende(n) Charge(n) wurde(n) hergestellt und ist/sind in der Lieferung enthalten:

Ch.- B./COI-ID	DIN (alle Entnahmen aufführen)	Anzahl der Infusions- beutel	Beutel-ID (jeden Infusions- beutel aufführen)	Stärke (x 10 <sup>6</sup> Zellen/ml)	CD34 <sup>+</sup> - Zellen (x 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> - Zellen)	Verfalld atum (TT.MM. JJJJ)

**5. DOSIS DES ARZNEIMITTELS**

**Gesamtzahl der Infusionsbeutel:** \_\_  
**Dosis:** {N.N.} x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo beträgt 5,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 20 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg verabreicht.

**6. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

BEWAHREN SIE DIESES DOKUMENT AUF UND BEREITEN SIE ES SO VOR, DASS ES ZUM ZEITPUNKT DER INFUSION VON ZYNTEGLO VERFÜGBAR IST.

Packungsbeilage beachten.  
Nur zur autologen Anwendung.

**7. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

ANWEISUNGEN FÜR DIE LAGERUNG UND VERWENDUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei  $\leq -140$  °C bis zum Auftauen und zur Verabreichung lagern. Den/Die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) aufbewahren. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

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

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur Handhabung von Material humanen Ursprungs zu entsorgen.

**9. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

INHABER DER ZULASSUNG UND ZULASSUNGSNUMMER

bluebird bio (Netherlands) B.V.  
Stadsplateau 7  
WTC Utrecht  
3521AZ Utrecht  
Niederlande  
E-Mail: [medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

**10. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1367/001

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer**  
**Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion**  
Betibeglogen 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 Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

Sie erhalten einen **Patientenausweis**, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie über Ihre Behandlung mit Zynteglo wissen müssen. Sie sollten den Patientenausweis immer bei sich tragen und Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wenn Sie einen Arzttermin haben oder in ein Krankenhaus gehen.

- 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.
- Lesen Sie den Patientenausweis sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

**1. Was ist Zynteglo und wofür wird es angewendet?**

Zynteglo wird zur Behandlung einer schweren genetischen Erkrankung, der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die die meist als  $\beta$ -Thalassämie major bezeichnete Erkrankung beinhaltet, bei Menschen im Alter ab 12 Jahren angewendet. Menschen mit dieser Erkrankung können nicht genug Hämoglobin produzieren. Hämoglobin ist ein Protein im Blut, das Sauerstoff transportiert. Genauer gesagt, produzieren Menschen mit TDT aufgrund eines genetischen Defekts den  $\beta$ -Globin genannten Teil des Hämoglobins nicht ausreichend. Aufgrund dieses Defekts haben Menschen mit TDT eine Anämie und benötigen häufige Bluttransfusionen, um zu überleben.

Zynteglo ist ein Arzneimittel zur Gentherapie. Es wird individuell für jeden Patienten hergestellt, wobei die eigenen Blutstammzellen des Patienten (auch als autologe Stammzellen bezeichnet) verwendet werden. Zynteglo wirkt, indem es funktionsfähige Kopien des  $\beta$ -Globin-Gens in diese Zellen einbringt, sodass der Patient genug  $\beta$ -Globin produzieren kann, um das Gesamthämoglobin zu erhöhen, die Anämie zu verbessern und mehr Sauerstoff durch den Körper zu transportieren. Dadurch wird die Notwendigkeit von Bluttransfusionen verringert oder aufgehoben.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zynteglo beachten?**

**Zynteglo darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind oder stillen

- wenn Sie zuvor eine Gentherapie mit Ihren Blutstammzellen erhalten haben
- wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile der Arzneimittel sind, die Sie für die Mobilisierung und Chemotherapie erhalten (siehe Abschnitt 3).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Zynteglo verabreicht wird.

Vor der Behandlung mit Zynteglo erhalten Sie Arzneimittel, die als Mobilisierungs-Arzneimittel und Chemotherapie-Medikamente bezeichnet werden (siehe Abschnitt 3 und 4 bzgl. weiterer Informationen zu diesen Arzneimitteln einschließlich möglicher Nebenwirkungen).

Vor der Behandlung mit Zynteglo wird Ihr Arzt Tests durchführen, um sicherzustellen, dass Ihr Herz und Ihre Leber ordnungsgemäß funktionieren, damit Sie sicher mit Zynteglo behandelt werden können.

Zynteglo wird speziell für Sie unter Verwendung Ihrer eigenen Blutstammzellen hergestellt.

Nachdem Sie mit Zynteglo behandelt wurden, können Sie zukünftig kein Blut, keine Organe oder Gewebe mehr spenden. Der Grund dafür ist, dass es sich bei Zynteglo um ein Arzneimittel zur Gentherapie handelt.

Das Hinzufügen eines neuen Gens in die DNA Ihrer Blutstammzellen könnte theoretisch Leukämie oder ein Lymphom hervorrufen, obwohl sich bei keinem TDT-Patienten in klinischen Studien mit Zynteglo eine Leukämie oder ein Lymphom entwickelt hat. Nach der Behandlung mit Zynteglo werden Sie gebeten, sich für mindestens 15 Jahre in ein Register aufnehmen zu lassen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo besser zu verstehen. Während der langfristigen Nachbeobachtung wird Ihr Arzt Sie auf Anzeichen von Leukämie oder ein Lymphom überwachen.

Für die Herstellung von Zynteglo werden Teile des humanen Immundefizienzvirus (HIV) verwendet, welche verändert wurden, damit sie keine HIV-Infektion verursachen können. Das modifizierte Virus dient dazu, ein funktionsfähiges  $\beta$ -Globin-Gen in Ihre Blutstammzellen einzubringen. Obwohl Sie durch dieses Arzneimittel keine HIV-Infektion bekommen können, kann Zynteglo in Ihrem Blut bei einigen im Handel befindlichen Tests zu falsch-positiven HIV-Test-Ergebnissen führen, da hierbei ein Teil von HIV erkannt wird, der für die Herstellung von Zynteglo verwendet wird. Wenn Sie nach der Behandlung positiv auf HIV getestet werden, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Bevor Ihnen Zynteglo verabreicht wird, erhalten Sie eine Chemotherapie, um Ihr vorhandenes Knochenmark zu entfernen. Wenn Zynteglo nach einer Chemotherapie nicht verabreicht werden kann oder wenn die modifizierten Stammzellen in Ihrem Körper nicht anwachsen (Engraftment), kann der Arzt Ihnen eine Infusion mit Ihren eigenen ursprünglichen Blutstammzellen verabreichen, die vor Behandlungsbeginn entnommen und aufbewahrt wurden (siehe auch Abschnitt 3: Wie wird Zynteglo verabreicht).

Nachdem Sie Zynteglo erhalten haben, kann die Anzahl der Blutplättchen in Ihrem Blut gering sein. Das bedeutet, dass Ihr Blut möglicherweise weniger gut gerinnt und Sie zu Blutungen neigen können. Sie müssen einen Arzt aufsuchen, wenn Sie:

- sich den Kopf stoßen oder eine Kopfverletzung haben
- Symptome aufweisen, die von inneren Blutungen herrühren könnten, wie z. B. ungewöhnliche Magen- oder Rückenschmerzen oder starke Kopfschmerzen
- ungewöhnliche Blutergüsse oder Blutungen (z. B. Bluterguss ohne Verletzung, Blut im Urin, Stuhl oder Erbrochenem oder Abhusten von Blut) haben.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wenn die Zahl Ihrer Blutplättchen wieder normal ist.

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

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sie sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung der Blutstammzellen und für mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keinen Hydroxyharnstoff (ein Arzneimittel für Bluterkrankungen) und keine Arzneimittel für eine HIV-Infektion einnehmen (siehe auch Abschnitt 3: Wie wird Zynteglo verabreicht?).

Sie sollten Arzneimittel zur Entfernung von Eisen aus Ihrem Körper (sogenannte Chelatbildner: Deferoxamin, Deferipron und/oder Deferasirox) 7 Tage vor Beginn der Chemotherapie vor der Zynteglo-Infusion absetzen (siehe Abschnitt 3 Wie wird Zynteglo verabreicht?). Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob und wann Sie mit der Einnahme dieser Arzneimittel nach der Zynteglo-Infusion beginnen sollen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche Impfungen notwendig sind.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung des Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie eine Frau sind, wird vor Beginn der Mobilisierung, vor der Verabreichung einer Chemotherapie und vor der Behandlung mit Zynteglo ein Schwangerschaftstest durchgeführt, um zu bestätigen, dass Sie nicht schwanger sind.

Frauen, die schwanger werden können, und Männer, die ein Kind zeugen können, müssen mit der Anwendung einer zuverlässigen Methode der Empfängnisverhütung vor der Entnahme ihrer Blutstammzellen beginnen und eine solche bis mindestens 6 Monate nach Erhalt von Zynteglo beibehalten. Zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung beinhalten ein Intrauterinpeppar oder eine Kombination von oralen Verhütungsmitteln (auch bekannt als die Pille) und Kondomen.

Das durch Zynteglo eingebrachte Gen wird nicht an Ihre Kinder vererbt. Bei Ihren Kindern besteht weiterhin das Risiko, Ihr ursprüngliches  $\beta$ -Globin-Gen zu erben.

Zynteglo darf nicht angewendet werden, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Zynteglo in die Muttermilch übergehen können.

Möglicherweise können Sie nach dem Erhalt von Chemotherapie-Medikamenten nicht mehr schwanger werden oder ein Kind zeugen. Sie sollten vor der Behandlung mit Ihrem Arzt über einen möglichen Kinderwunsch sprechen. Mögliche Optionen können die Abgabe von Fortpflanzungsmaterial und Lagerung in einer Gewebekbank für die spätere Verwendung beinhalten. Für Männer kann es sich dabei um Spermia oder Hodengewebe handeln. Bei Frauen kann dies Eizellen (Oozyten) oder Eierstockgewebe beinhalten.

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

Zynteglo wirkt sich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Allerdings können die Mobilisation und die Chemotherapeutika Schwindel und Erschöpfung (Fatigue) verursachen. Vermeiden Sie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen, wenn Sie sich schwindelig, müde oder unwohl fühlen.

### **Natriumgehalt**

Dieses Arzneimittel enthält 391–1564 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Tafelsalz) pro Dosis. Dies entspricht 20–78 % der empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung für einen Erwachsenen.

### 3. Wie wird Zynteglo verabreicht?

Zynteglo wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht. Es kann nur in einem spezialisierten Krankenhaus von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von TDT-Patienten, der Durchführung von Knochenmarktransplantationen und der Anwendung von Arzneimitteln zur Gentherapie haben.

Zynteglo kann nur hergestellt werden, wenn genug Blutstammzellen des richtigen Typs aus Ihrem Blut entnommen werden können (CD34<sup>+</sup>-Blutstammzellen). Ungefähr 2 Monate vor der Behandlung mit Zynteglo erhalten Sie ein Mobilisierungsmedikament, das Ihre Blutstammzellen von Ihrem Knochenmark in Ihren Blutkreislauf ausschwemmt. Die Blutstammzellen können dann mit einer Maschine, die die Blutbestandteile voneinander trennt (Apheresemaschine), entnommen werden. Möglicherweise ist mehr als 1 Tag notwendig, damit genug Blutstammzellen für die Herstellung von Zynteglo und die Aufbewahrung von Ersatzzellen gewonnen werden können, falls Zynteglo nicht verabreicht werden kann oder nicht wirkt.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Was passiert</b>	<b>Warum</b>
Ungefähr 2 Monate vor der Zynteglo-Infusion	Es wird ein Medikament für die Mobilisierung verabreicht.	Um die Blutstammzellen von Ihrem Knochenmark in Ihren Blutkreislauf auszuschwemmen.
Ungefähr 2 Monate vor der Zynteglo-Infusion	Blutstammzellen werden entnommen.	Um Zynteglo herzustellen und um als Ersatzzellen zu dienen, falls diese benötigt werden.
Mindestens 6 Tage vor der Zynteglo-Infusion	Sie erhalten 4 Tage lang ein Chemotherapie-Medikament in einem Krankenhaus.	Um Ihr Knochenmark auf die Behandlung mit Zynteglo vorzubereiten.
Beginn der Zynteglo-Behandlung	Zynteglo wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht. Dies wird in einem Krankenhaus durchgeführt und dauert weniger als 30 Minuten pro Infusionsbeutel. Die Anzahl der Infusionsbeutel ist von Patient zu Patient unterschiedlich.	Um Ihrem Knochenmark Blutstammzellen mit funktionsfähigen Kopien des $\beta$ -Globin-Gens hinzuzufügen.
Nach der Zynteglo Infusion	Sie bleiben ungefähr 3–6 Wochen im Krankenhaus,	Um zu genesen und überwacht zu werden, bis Ihr Arzt der Meinung ist, dass es für Sie sicher ist, das Krankenhaus zu verlassen.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Zynteglo beobachtet wurden, stehen in Zusammenhang mit der Mobilisierung und der Entnahme von Blutstammzellen oder den Chemotherapie-Medikamenten, die zur Vorbereitung Ihres Knochenmarks für die Behandlung mit Zynteglo verwendet werden.

Besprechen Sie mögliche Nebenwirkungen durch Arzneimittel für die Mobilisierung und die Chemotherapie-Medikamente mit Ihrem Arzt. Sie sollten auch die Packungsbeilagen für diese Arzneimittel lesen.



### **Mobilisierung und Stammzellgewinnung**

Die meisten dieser Nebenwirkungen treten während oder innerhalb von wenigen Tagen nach der Mobilisierung und der Entnahme der Blutstammzellen auf, sie können aber auch später auftreten. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden.

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Geringe Konzentration von Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verringern kann
- Knochenschmerzen
- Taubheitsgefühl und Schmerzen in den Händen und Füßen
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Niedriger Kalziumspiegel im Blut

#### **Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Blutungen
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Niedriger Blutdruck
- Bauchschmerzen
- Rückenschmerzen
- Knochen- oder Muskelschmerzen
- Beschwerden oder Schmerzen im Brustkorb
- Andere Schmerzen
- Agitiertheit (Erregung und Unruhe)
- Anormale Bluttestergebnisse (verringertes Magnesium- und Kaliumspiegel, zu viel Ziträt oder erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen)
- Anormaler Herzrhythmus
- Blutergüsse, Blutungen oder Schmerzen aus dem Katheter oder der Injektionsstelle
- Reaktion an der Injektionsstelle
- Blutergüsse
- Schwindelgefühl, Müdigkeit
- Beschwerden im Kopfbereich
- Übermäßiges Schwitzen
- Grippeähnliche Erkrankung
- Geschwollene Lippen
- Kribbeln oder Taubheit in den Händen, Füßen oder dem Mund
- Fieber
- Ausschlag
- Vergrößerte Milz, was zu Schmerzen im linken Oberbauch oder der linken Schulter führen kann
- Erbrechen

### **Medikamente zur Chemotherapie**

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Medikamenten zur Chemotherapie auftreten. Diese treten gewöhnlich innerhalb der ersten Tage und Wochen nach der Verabreichung von Chemotherapie-Medikamenten auf, sie können aber auch sehr viel später auftreten.

#### **Sehr häufig** (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Schmerzen im rechten Oberbauch unterhalb der Rippen, Gelbfärbung der Augen oder Haut, schnelle Gewichtszunahme, Schwellung von Armen, Beinen und Bauch sowie Atembeschwerden. Hierbei kann es sich um Anzeichen einer sogenannten Lebervenen-Verschlusskrankheit, einer schwerwiegenden Lebererkrankung, handeln.
- Verlängerte Blutungen oder Blutungen ohne Verletzung, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder vaginale Blutungen.

## Weitere mögliche Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden.

### Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Geringe Konzentration roter und weißer Blutkörperchen, manchmal mit Fieber
- Erhöhung bestimmter Enzyme im Blut, was auf ein Problem mit Ihrer Leber hinweisen kann
- Geringe Konzentration von Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verringern kann
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder dünner werdendes Haar
- Magenschmerzen, Verstopfung, Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Fieber
- Schmerzen im Mund
- Entzündung des Rachens
- Dunkle Stellen auf der Haut
- Schmerzen im Analbereich
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Juckende Haut
- Wundsein und Schwellungen der Schleimhaut des Verdauungstrakts, der vom Mund bis zum After reicht

### Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Eine lebensbedrohliche entzündliche Reaktion auf eine Infektion zusammen mit einer geringen Anzahl von weißen Blutkörperchen
- Herzversagen
- Infektionen, die zu Wärmegefühl, Schüttelfrost oder Schwitzen führen können
- Raumforderung in den Lungen
- Vergrößerter Bauch/Blähbauch
- Vergrößerte Leber
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Bauchschmerzen
- Blutungen oder Blutergüsse
- Blut im Urin
- Gelbfärbung der Augen oder der Haut
- Kleiner Riss im Gewebe, das den After auskleidet
- Schwindelgefühl oder Gefühl des Gleichgewichtsverlusts oder als ob sich das Zimmer drehen würde
- Gedächtnisprobleme
- Angst
- Positives Testergebnis für Aspergillus (durch Pilz verursachte Lungenerkrankung)
- Veränderungen und Abweichungen des Herzrhythmus
- Schmerzen, einschließlich im Rücken, in den Knochen, der Haut, den Gliedmaßen, dem After oder den Muskeln
- Hefeinfektion der Scheide
- Sodbrennen
- Entzündung der Gallenblase
- Gallensteine
- Husten
- Veränderter Geschmackssinn oder Verlust des Geschmacksinns

- Schluckstörung
- Anschwellen des Gesichts
- Kältegefühl
- Überschüssiges Wasser im Körper
- Entzündung oder Infektion der Haarfollikel
- Abnahme der Luftgeschwindigkeit beim Verlassen der Lunge
- Magenbeschwerden mit Übelkeit und Erbrechen
- Entzündung im Verdauungstrakt
- Zahnfleischerkrankung
- Hämorrhoiden
- Schluckauf
- Niedriger Blutdruck
- Niedrige Körpertemperatur
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Schmerzen im Mund, Hals oder Kehlkopf
- Energiemangel
- Unregelmäßige Menstruation
- Funktionsverlust oder verringerte Funktion der Eierstöcke oder Hoden
- Vorzeitige Menopause
- Punkte auf der Haut von Blutungen unter der Haut
- Haut, die verfärbt, fleckig, oder dunkler oder heller als normal ist.
- Flüssigkeit in der Lunge oder um die Lunge
- Hitzewallung
- Häufigeres Wasserlassen
- Trockene, juckende Haut
- Trockene Lippen
- Ausschlag, gelegentlich mit Läsionen oder eitrig
- Entzündete Hautläsionen
- Hautabschürfung/Kratzer
- Störung der Schweißdrüsen
- Transfusionsreaktion
- Gewichtsabnahme
- Abnorme Leberwerte
- Erhöhte Hämoglobinkonzentration in den Zellen
- Veränderungen von Magnesium, Kalzium, Kalium, Phosphat, Albumin, Protein und Natrium im Blut
- Zunahme der Entzündungswerte im Blut
- Übersäuerung des Körpers, die nicht von den Nieren aus dem Körper entfernt wird
- Zunahme oder Abnahme der weißen Blutkörperchen
- Geringe Anzahl unreifer (nicht vollständig entwickelter) roter Blutkörperchen
- Zunahme weiblicher Hormone
- Erniedrigter Testosteronspiegel

### **Zynteglo**

Die meisten Nebenwirkungen treten während oder innerhalb von wenigen Tagen nach der Behandlung mit Zynteglo auf, sie können aber auch später auftreten. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden.

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Magenschmerzen

#### **Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedriger Spiegel von Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verringern kann
- Niedriger Spiegel von weißen Blutkörperchen

- Kurzatmigkeit
- Brustschmerzen ohne zugrundeliegende Herzerkrankung
- Hitzewallungen (Rötung und Wärmegefühl der Haut)
- Schmerzen in den Beinen

### **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 Zynteglo aufzubewahren?**

Diese Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Da dieses Medikament von einem qualifizierten Arzt verabreicht wird, ist dieser für die ordnungsgemäße Aufbewahrung des Arzneimittels vor und während der Anwendung sowie für die bestimmungsgemäße Entsorgung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem/n auf dem/n Etikett(en) des/r äußeren Behälter(s) und dem/n Infusionsbeutel(n) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Arzneimittel bis zu einem Jahr bei  $\leq -140\text{ °C}$  lagern. Das Arzneimittel bis unmittelbar vor der Anwendung nicht auftauen. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur ( $20\text{ °C}$ – $25\text{ °C}$ ) aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden verwenden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs entsorgt werden.

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

### **Was Zynteglo enthält**

- Der Wirkstoff von Zynteglo besteht aus Ihren eigenen Blutstammzellen, die funktionsfähige Kopien des  $\beta$ -Globin-Gens enthalten, was in Ihrem Blut bestimmt werden kann. Die Konzentration beträgt  $1,2\text{--}20 \times 10^6$  CD34+-Zellen (Blutstammzellen) pro Milliliter.
- Die sonstigen Bestandteile sind eine Lösung, die für die Konservierung gefrorener Zellen verwendet wird, und Natriumchlorid. Siehe Abschnitt 2, Natriumgehalt.

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

Zynteglo ist eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Zelldispersion, die in einem oder mehreren klaren Infusionsbeuteln geliefert wird, von denen jeder in einem durchsichtigen Beutel in einem geschlossenen Metallbehälter verpackt ist.

Ihr Name und Ihr Geburtsdatum sowie kodierte Informationen, die Sie als den Patienten identifizieren, sind auf jeden Infusionsbeutel und jeden Metallbehälter aufgedruckt.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Niederlande

[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

**Hersteller**

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Deutschland**

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

**Italia**

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (800 728 026)

**Ελλάδα/ Κύπρος**

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

**Nederland**

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

**France**

bluebird bio (France) SAS

Tél: +33 (0) 1 85 14 97 89 (0800 914 510)

**United Kingdom**

bluebird bio (UK) Limited

Tel: +44 (0) 207 660 0754  
(0800-069-8046)

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Irland, Island, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige**

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Packungsbeilage wird, falls erforderlich, aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> <und auf den Internetseiten <Name der nationalen Behörde (Link)> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

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

Zynteglo wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Zynteglo. Für einen Patienten können mehrere Infusionsbeutel vorhanden sein. Die Infusionsbeutel müssen innerhalb der Metallkassette(n) aufbewahrt werden, bis sie aufgetaut und verwendet werden.

Es ist zu bestätigen, dass auf dem/n Infusionsbeutel(n) Zynteglo aufgedruckt ist. Bestätigen Sie vor der Infusion, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) und der/den Metallkassette(n) befinden. Die Infusionsbeutel sind auf Vollständigkeit zu prüfen und es ist unter Verwendung des begleitenden Chargeninformationsblatts zu bestätigen, dass sich jeder Infusionsbeutel mit Zynteglo vor dem Verfalldatum befindet.

Jeder Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs zu befolgen und bluebird bio ist umgehend zu kontaktieren.

Zynteglo ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.

Nachdem der äußere Metallbehälter vorsichtig entfernt wurde, wird jeder Infusionsbeutel bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad für etwa 2–4 Minuten aufgetaut. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Schlauchanschlüsse beim Auftauen in einem Wasserbad nicht untertauchen. Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Massieren des Infusionsbeutels vorsichtig mischen, bis der gesamte Inhalt homogen ist. Den sterilen Anschluss am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Anschluss abdeckt, freilegen. Den Infusionsbeutel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden. Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern oder bestrahlen.

Jeden Infusionsbeutel per intravenöse Infusion über einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten verabreichen. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel vorhanden ist, jeden Infusionsbeutel vollständig verabreichen, bevor der nächste Infusionsbeutel aufgetaut und verabreicht wird.

Zynteglo darf nach dem Auftauen nicht wieder eingefroren werden. Die Infusion sollte sobald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen verabreicht werden.

Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Zynteglo und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Richtlinien zur Handhabung oder für Abfall von Material humanen Ursprungs sind zu befolgen.

Medizinische Fachkräfte, die Zynteglo handhaben, sollten die Standard-Vorsichtsmaßnahmen einhalten (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Zynteglo in Berührung gekommen sind, müssen mit einem viruziden Desinfektionsmittel gemäß den Anweisungen des Herstellers dekontaminiert werden.