

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynteglo 1,2 - 20×10^6 cellules/ml, dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1. Description générale

Population génétiquement modifiée de cellules autologues enrichie en cellules CD34⁺ qui contient des cellules souches hématopoïétiques (CSH) transduites avec un vecteur lentiviral (VLV) codant le gène β^{A-T87Q} -globine.

2.2. Composition qualitative et quantitative

Le produit fini est composé d'une ou de plusieurs poches de perfusion qui contiennent une dispersion de 1,2 à 20×10^6 cellules/ml dans une solution cryoconservatrice. Chaque poche de perfusion contient environ 20 ml de Zynteglo.

Les informations quantitatives concernant la concentration, les cellules CD34⁺ et la dose du médicament sont indiquées dans la fiche d'information du lot. La fiche d'information du lot se trouve à l'intérieur du couvercle de la boîte cryogénique utilisée pour le transport de Zynteglo.

Excipients à effet notoire

Chaque dose contient 391-1564 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion transparente à légèrement trouble, incolore à jaune ou rose.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Zynteglo est indiqué pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.2. Posologie et mode d'administration

Zynteglo doit être administré dans un centre de traitement qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de TDT.

Les patients devront être inclus dans un registre et seront suivis à long terme dans le cadre du registre afin de mieux connaître le profil de tolérance et d'efficacité à long terme de Zynteglo.

Posologie

La dose minimale recommandée de Zynteglo est de $5,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg. Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 20×10^6 cellules CD34⁺/kg ont été administrées. La dose minimale recommandée est la même pour les adultes et pour les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Zynteglo est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4) et ne doit être administré qu'une seule fois.

Mobilisation et aphérèse

Une mobilisation des CSH du patient sera effectuée, suivie d'une aphérèse pour collecter des cellules souches CD34⁺ pour la fabrication du médicament (voir rubrique 5.1 pour la description du schéma de mobilisation utilisé dans les études cliniques).

Le nombre cible minimum de cellules CD34⁺ à prélever est de 12×10^6 cellules CD34⁺/kg. Si la dose minimum de Zynteglo de $5,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg n'est pas atteinte après la fabrication initiale du médicament, un ou plusieurs cycles supplémentaires de mobilisation cellulaire et d'aphérèse peuvent être effectués, à au moins 14 jours d'intervalle, afin d'obtenir davantage de cellules pour compléter la fabrication.

Un prélèvement de secours de cellules souches CD34⁺ d'au moins $1,5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg (si recueillies par aphérèse) ou $> 1,0 \times 10^8$ NCT/kg (si recueillies par ponction de moelle osseuse) est requis. Ces cellules doivent être prélevées chez le patient et être cryoconservées avant le conditionnement myéloablatif et la perfusion de Zynteglo. Le prélèvement de secours pourrait être nécessaire en cas de : 1) détérioration de Zynteglo après le début du conditionnement myéloablatif mais avant la perfusion de Zynteglo, 2) échec primaire de la greffe ou 3) perte du greffon après perfusion de Zynteglo (voir rubrique 4.4).

Conditionnement pré-traitement

Le médecin en charge du traitement doit confirmer que le patient est éligible à la greffe de CSH avant l'instauration du conditionnement myéloablatif (voir rubrique 4.4).

Un conditionnement myéloablatif complet doit débiter avant la perfusion de Zynteglo (voir rubrique 5.1 pour la description du schéma myéloablatif utilisé dans les essais cliniques). Il est recommandé que les patients aient un taux d'hémoglobine (Hb) maintenu ≥ 11 g/dl pendant 30 jours avant le conditionnement myéloablatif. La chélation du fer doit être arrêtée au moins 7 jours avant le conditionnement myéloablatif. Il est recommandé d'instaurer une prophylaxie contre la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique. En fonction de l'agent de conditionnement myéloablatif administré, une prophylaxie des crises convulsives doit être envisagée (voir rubrique 5.1 pour la description du schéma prophylactique utilisé dans les études cliniques).

Le conditionnement myéloablatif ne doit pas débiter tant que l'ensemble des poches de perfusion constituant la dose de Zynteglo n'ont pas été reçues et conservées au centre de traitement, et tant que la disponibilité du prélèvement de secours n'est pas confirmée.

Administration de Zynteglo

Voir Méthode d'administration ci-dessous et la rubrique 6.6 pour les détails sur l'administration et la manipulation de Zynteglo.

Après l'administration de Zynteglo

Tout produit sanguin nécessaire dans les 3 mois suivant la perfusion de Zynteglo doit être irradié.

La reprise de la chélation du fer après la perfusion de Zynteglo peut être nécessaire et doit être basée sur la pratique clinique (voir rubriques 4.5 et 5.1). La phlébotomie peut être utilisée à la place de la chélation du fer, lorsque cela est approprié.

Populations particulières

Personnes âgées

Zynteglo n'a pas été étudié chez les patients > 65 ans. Pour qu'un patient atteint de TDT puisse être traité par Zynteglo, il doit être éligible à la greffe de CSH (voir rubrique 4.4). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Zynteglo n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'éligibilité à la greffe de CSH des patients avec une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine ≤ 70 ml/min/1,73 m², doit être évaluée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Zynteglo n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'éligibilité à la greffe de CSH des patients atteints d'insuffisance hépatique doit être évaluée (voir rubrique 4.4). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Zynteglo chez les enfants < 12 ans n'ont pas encore été établies.

Patients séropositifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou au virus T-lymphotrope humain (HTLV)

Zynteglo n'a pas été étudié chez des patients atteints du VIH-1, VIH-2, HTLV-1, ou HTLV-2. Un test sérologique négatif au VIH est nécessaire pour garantir l'acceptation du matériel d'aphérèse pour la fabrication de Zynteglo. Le matériel d'aphérèse issu de patients positifs au VIH ne sera pas accepté pour la fabrication de Zynteglo.

Mode d'administration

Zynteglo est destiné à une administration par voie intraveineuse uniquement (voir rubrique 6.6 pour les détails complets sur le procédé d'administration).

À l'issue des 4 jours de conditionnement myéloablatif, il doit y avoir un minimum de 48 heures de sevrage avant la perfusion de Zynteglo.

Avant la perfusion, il doit être confirmé que les renseignements uniques d'identification du patient indiqués sur la/les poche(s) de perfusion de Zynteglo correspondent à l'identité du patient. Le nombre total de poches pour perfusion à administrer doit également être confirmé selon la fiche d'information du lot (voir rubrique 4.4).

La perfusion de Zynteglo doit être réalisée dès que possible et pas plus de 4 heures après décongélation. Chaque poche de perfusion doit être administrée en moins de 30 minutes. Dans le cas où plusieurs poches de perfusion sont fournies, toutes les poches doivent être administrées. Le volume entier de chaque poche de perfusion doit être perfusé.

Après la perfusion de Zynteglo, les procédures standards sur la prise en charge des patients ayant reçu une greffe de CSH doivent être suivies.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

Antécédents de thérapie génique par CSH.

Les possibles contre-indications aux agents de mobilisation et à l'agent de conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Les exigences en matière de tracabilité des médicaments de thérapie cellulaire innovante doivent être appliquées.

Généralités

Les mises en garde et précautions concernant les agents de mobilisation et l'agent de conditionnement myéloablatif doivent être respectées.

Les patients traités par Zynteglo ne doivent plus jamais à l'avenir faire de don de sang, d'organes, de tissu ni de cellules pour transplantation. Ces informations sont indiquées sur la Carte d'alerte du patient qui doit être remise au patient après le traitement.

Risques associés à la TDT et à la surcharge en fer

Les patients atteints de TDT peuvent avoir une surcharge en fer, due aux transfusions chroniques de globules rouges (GR), pouvant entraîner des lésions d'organes. La greffe de CSH avec conditionnement myéloablatif n'est pas appropriée pour les patients atteints de TDT qui montrent une concentration cardiaque de fer très élevée c.-à-d., les patients ayant une mesure du T2* cardiaque < 10 ms à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Une IRM du foie doit être effectuée chez tous les patients avant le conditionnement myéloablatif. Il est recommandé de réaliser une biopsie hépatique chez les patients dont les résultats d'IRM montrent une concentration hépatique en fer ≥ 15 mg/g de foie sec, pour une évaluation plus approfondie. Si la biopsie hépatique montre une fibrose septale, une cirrhose ou une hépatite active, la greffe de CSH avec conditionnement myéloablatif n'est pas appropriée.

Risque d'oncogenèse insertionnelle

Aucun cas de leucémie ou de lymphome n'a été rapporté dans les études cliniques avec Zynteglo chez les patients atteints de TDT. Aucun cas de mutagenèse insertionnelle médiée par un VLV ayant entraîné une oncogenèse n'a été rapporté. Néanmoins, il existe un risque théorique de leucémie ou de lymphome après le traitement par Zynteglo.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle de la leucémie ou du lymphome (notamment par hémogramme complet) pendant 15 ans après le traitement par Zynteglo. Si une leucémie ou un lymphome est détecté chez n'importe quel patient ayant reçu Zynteglo, des échantillons de sang doivent être prélevés pour l'analyse des sites d'intégration.

Tests sérologiques

Tous les patients doivent faire l'objet de tests pour le VIH-1/2 et le HTLV-1/2 avant la mobilisation et l'aphérèse pour garantir la validité du matériel d'aphérèse pour la fabrication de Zynteglo (voir rubrique 4.2).

Interférence avec le test du VIH

Il est probable que les patients qui ont reçu Zynteglo aient un résultat positif au dépistage du VIH par réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR) en raison de l'insertion du provirus VLV, ce qui donne lieu à un résultat faux positif pour le VIH. Par conséquent, pour les patients qui ont reçu Zynteglo, le dépistage du VIH ne doit pas se faire par PCR.

Échec de greffe, mesuré par la prise de greffe des neutrophiles

Le traitement par Zynteglo implique la perfusion et la prise de greffe de CSH CD34⁺ qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo* avec un VLV. Dans les essais cliniques, aucun patient n'a présenté d'échec de greffe de moelle osseuse, mesuré par la prise de greffe des neutrophiles (N = 42). La prise de greffe des neutrophiles est survenue en médiane (min, max) au Jour 19,5 (13 ; 38) après la perfusion du médicament. L'échec de prise de greffe des neutrophiles est un risque à court terme qui peut être potentiellement grave ; il est défini par 3 numérations absolues des neutrophiles (NAN) consécutives n'atteignant pas ≥ 500 cellules/ μ l, obtenues à différents jours avant le jour 43 suivant la perfusion de Zynteglo. Les patients qui présentent un échec de prise de greffe des neutrophiles doivent recevoir un traitement de sauvetage par le prélèvement de secours (voir rubrique 4.2).

Retard de prise de greffe des plaquettes

La prise de greffe des plaquettes est définie par 3 numérations plaquettaires consécutives $\geq 20 \times 10^9/l$, obtenues à différents jours après la perfusion de Zynteglo, sans aucune transfusion de plaquettes pendant la période d'évaluation et les 7 jours qui la précèdent. Dans les essais cliniques, chez les patients atteints de TDT traités par Zynteglo ayant obtenu une prise de greffe des plaquettes (N=39), la prise de greffe a eu lieu en médiane (min, max) au Jour 41,0 (19 ; 191). Aucune corrélation n'a été observée entre l'incidence de saignements et un retard de la prise de greffe des plaquettes. Les patients doivent être informés du risque de saignement tant que la reconstitution plaquettaire n'est pas complète. La thrombocytopénie et les saignements doivent être surveillés chez les patients, conformément aux recommandations standards. La numération plaquettaire doit être contrôlée, selon l'avis médical, jusqu'à ce que la prise de greffe des plaquettes et la reconstitution plaquettaire soient complètes. La numération globulaire et d'autres examens appropriés doivent être rapidement envisagés dès lors que des symptômes cliniques évocateurs de saignement apparaissent.

Utilisation d'antirétroviral et d'hydroxyurée

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments anti-rétroviraux ou d'hydroxyurée à compter d'au moins un mois avant la mobilisation et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Zynteglo (voir rubrique 4.5). Si un patient nécessite des anti-rétroviraux après une exposition au VIH/HTLV, le traitement par Zynteglo doit être reporté jusqu'à ce qu'un test Western Blot et un dosage de la charge virale du VIH soient réalisés à 6 mois post-exposition.

Teneur en sodium

Ce médicament contient entre 391 et 1 564 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 20 à 78 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments anti-rétroviraux ou d'hydroxyurée à compter d'au moins un mois avant la mobilisation et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Zynteglo (voir rubrique 4.4).

De possibles interactions médicamenteuses entre les chélateurs du fer et l'agent de conditionnement myéloablatif doivent être envisagées. La prise de chélateurs du fer doit être interrompue 7 jours avant le début du conditionnement. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) du chélateur du fer et de l'agent de conditionnement myéloablatif doivent être consultés pour connaître les recommandations concernant l'administration concomitante avec des substrats du CYP3A.

Certains chélateurs du fer sont myélosuppresseurs. Après la perfusion de Zynteglo, éviter l'utilisation de ces chélateurs du fer pendant 6 mois. Si une chélation du fer est nécessaire, envisager l'administration de chélateurs du fer non-myélosuppresseurs (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que Zynteglo interagisse avec la famille d'enzymes hépatiques du cytochrome P450 ou les transporteurs de médicament.

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse chez des patients traités par Zynteglo.

La tolérance de la vaccination avec des vaccins à virus vivant au cours du traitement par Zynteglo ou après celui-ci n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les données d'exposition sont insuffisantes pour permettre d'établir des recommandations précises quant à la durée de la contraception après traitement par Zynteglo. Les femmes en âge de procréer et les hommes en âge de concevoir doivent utiliser une méthode de contraception fiable (dispositif intra-utérin ou association d'une contraception hormonale et d'une contraception mécanique) dès le début de mobilisation et jusqu'à au moins 6 mois après l'administration de Zynteglo.

Consulter le résumé des caractéristiques de l'agent de conditionnement myéloablatif pour toute information sur la nécessité d'avoir recours à une contraception efficace chez les patients qui reçoivent un conditionnement myéloablatif.

Grossesse

Un test de grossesse sanguin, dont le résultat est négatif, doit être confirmé avant le début de l'étape de mobilisation et de nouveau avant la procédure de conditionnement et finalement avant l'administration du médicament.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Zynteglo chez les femmes enceintes.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement embryonnaire n'a été réalisée avec Zynteglo. Zynteglo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison du conditionnement myéloablatif (voir rubrique 4.3). On ignore si les cellules transduites par Zynteglo peuvent être transmises au fœtus in utero.

La transmission du gène β^{A-T87Q} -globine dans les cellules germinales après traitement par Zynteglo est improbable ; par conséquent, la probabilité que le nouveau-né présente une expression somatique générale du gène β^{A-T87Q} -globine dans ses cellules est considérée comme négligeable.

Allaitement

On ne sait pas si Zynteglo est excrété dans le lait maternel. L'effet de Zynteglo sur les nourrissons allaités, en cas d'administration à la mère, n'a pas été étudié.

Zynteglo ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant l'effet de Zynteglo sur la fertilité. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études menées chez l'animal.

Des données sont disponibles sur le risque d'infertilité en lien au conditionnement myéloablatif. Il est donc conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zynteglo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de Zynteglo a été évaluée chez 42 patients atteints de TDT. L'effet indésirable le plus grave attribué à Zynteglo a été la thrombocytopenie (2,4 %). Étant donné la petite population de patients et la taille des cohortes, les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ne présentent pas un aperçu exhaustif de la nature et de la fréquence de ces événements.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme étant : très fréquent ($\geq 1/10$), et fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$).

Les Tableaux 1, 2 et 3 dressent la liste des effets indésirables attribués à la mobilisation et à l'aphérèse, au conditionnement myéloablatif et à Zynteglo, respectivement, survenus chez les patients atteints de TDT dans les essais cliniques portant sur Zynteglo.

Tableau 1. Effets indésirables attribués à la mobilisation et à l'aphérèse

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 % à < 10 %)
Anomalies hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Splénomégalie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	Hypokaliémie, hypomagnésémie
Troubles psychiatriques		Agitation
Troubles du système nerveux	Maux de tête, Neuropathie sensorielle périphérique	Étourdissements, gêne au niveau de la tête, paresthésie
Troubles cardiaques		Flutter cardiaque
Troubles vasculaires		Hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hypoxie, épistaxis
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Vomissements, gonflement des lèvres, douleur abdominales, douleur abdominale supérieure, paresthésie orale
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose, éruption cutanée
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur osseuse	Douleur dorsale, gêne musculosquelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, état grippal, gêne thoracique, douleur thoracique, réaction au site d'injection, hémorragie au site d'insertion du cathéter, ecchymose au site d'insertion du cathéter, ecchymose au site d'injection, fatigue, douleur thoracique d'origine non cardiaque, douleur au site d'insertion du cathéter, douleur au site d'injection, douleur au site de ponction, douleur
Investigations		Diminution du taux sanguin de magnésium
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Toxicité au citrate, contusion, douleur liée aux procédures

Tableau 2 Effets indésirables attribués au conditionnement myéloablatif

SOC	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 % - < 10 %)
Infections et infestations		Septicémie neutropénique, infection systémique, infection à staphylocoques, pneumonie, infection des voies respiratoires inférieures, infection urinaire, infection des muqueuses, cellulite, infection vaginale, éruption cutanée pustuleuse, folliculite, gingivite
Anomalies hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, anémie	lymphopénie, leucocytose, diminution de la numération des monocytes, Polynucléose neutrophile, augmentation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Hypocalcémie, hypokaliémie, acidose métabolique, surcharge hydrique, rétention hydrique, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie
Troubles psychiatriques	Insomnie	Anxiété
Troubles du système nerveux	Céphalées	Étourdissement, léthargie, dysgueusie
Troubles oculaires		Hémorragie conjonctivale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges
Troubles cardiaques		Fibrillation auriculaire
Troubles vasculaires		Hypotension, hématome
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Épistaxis, inflammation pharyngée	Hypoxie, dyspnée, épanchement pleural, râles, syndrome de toux d'origine des voies respiratoires supérieures, toux, douleur laryngée, hoquet
Troubles gastro-intestinaux	Stomatite, vomissements, nausées, diarrhée, saignement gingival, constipation, douleur abdominale, inflammation anale	Hémorragie anale, gastrite, inflammation gastro-intestinale, distension abdominale, douleur abdominale supérieure, fissure anale, dyspepsie, dysphagie, œsophagite, hémorroïdes, proctalgie, sécheresse des lèvres
Troubles hépatobiliaires	Maladie veino-occlusive hépatique, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la bilirubine sanguine	Cholécystite, cholélithiase, hépatomégalie, jaunisse, élévation des transaminases, élévation des gamma-glutamyltransférases
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, prurit, hyperpigmentation de la peau	Pétéchies, ecchymose, douleur cutanée, purpura palpable, pétéchies, prurit généralisé, purpura, affections des glandes sudoripares, urticaire, sécheresse cutanée

SOC	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 % - < 10 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleur osseuse, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur dorsale
Troubles du rein et des voies urinaires		Hématurie
Troubles de l'appareil génital et affection mammaire	Hémorragie vaginale	Insuffisance ovarienne, menstruations irrégulières, ménopause prématurée, élévation du taux d'hormone folliculo-stimulante, diminution du taux sanguin de testostérone
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, fatigue	Inflammation des muqueuses, œdème de la face, hypothermie, sensation de froid, douleur, xérose
Investigations		Élévation du taux de protéine C réactive, test positif à aspergillus, diminution du taux sanguin de potassium, perte de poids, diminution du taux sanguin de phosphatase alcaline, diminution du taux sanguin de magnésium, diminution du volume expiratoire forcé, diminution du taux de protéines totales, diminution du taux sanguin d'albumine, diminution de la numération réticulocytaire, diminution de la proportion des réticulocytes
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la transfusion, abrasion cutanée

Tableau 3 Effets indésirables attribués à Zynteglo

SOC	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 % - < 10 %)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie
Troubles vasculaires		Bouffées vasomotrices
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Dyspnée
Troubles gastro-intestinaux		Douleurs abdominales
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleur dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur thoracique d'origine non cardiaque

Description de certains effets indésirables

Saignement

Le saignement est une complication potentielle d'une thrombocytopénie consécutive au conditionnement myéloablatif et au traitement par Zynteglo. Un événement grave d'hypotension due à une épistaxis est survenu chez un patient, apparu 11 jours après le traitement par Zynteglo. Tous les autres cas de saignement n'ont pas été graves. Il existe un risque de saignement avant la prise de greffe des plaquettes, qui peut se poursuivre après la prise de greffe des plaquettes chez les patients qui présentent encore une thrombocytopénie.

Après la prise de greffe des plaquettes, tous les patients ont conservé une numération plaquettaire $\geq 20 \times 10^9/l$, sans transfusion de plaquettes. Les durées médianes (min, max) pour atteindre des numérations plaquettaires sans soutien $\geq 50 \times 10^9/l$ et $\geq 100 \times 10^9/l$ étaient de 52 (20, 268) jours et de 63 (20, 1231) jours, respectivement. (Voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur le contrôle et la prise en charge des plaquettes.)

Maladie veino-occlusive hépatique

Des MVO hépatiques graves sont survenues chez 11,9 % des patients suite au conditionnement myéloablatif ; 80 % de ces patients n'avaient pas reçu de prophylaxie pour la MVO. Tous les patients qui ont développé une MVO avaient reçu un traitement par défibrotide et s'en sont remis. Les patients qui n'avaient pas reçu de prophylaxie pour la MVO se sont avérés être plus à risque de développer une MVO. Les patients atteints de TDT peuvent avoir un risque accru de développer une MVO suite à un conditionnement myéloablatif que les autres populations de patients.

Réactions liées à la perfusion de Zynteglo

La pré-médication pour prévenir les réactions à la perfusion a été laissée à la discrétion du médecin. Des réactions liées à la perfusion de Zynteglo ont été observées chez 11,9 % des patients et sont survenues le jour de la perfusion de Zynteglo. Toutes les réactions se sont résolues. Les événements étaient légers et comprenaient : douleur abdominale, bouffées vasomotrices, dyspnée et douleur thoracique d'origine non cardiaque, observés chez 9,5 %, 2,4 %, 2,4 %, et 2,4 % des patients, respectivement.

Population pédiatrique

D'après les données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes à l'exception de la MVO et de la pyrexie, survenues plus fréquemment chez les adolescents.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée provenant d'études cliniques n'est disponible concernant un surdosage de Zynteglo.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Zynteglo cible la cause génétique sous-jacente de la maladie, par l'ajout de copies fonctionnelles d'un gène β -globine modifié aux CSH du patient par transduction de cellules CD34⁺ autologues avec le VLV BB305. Après la perfusion de Zynteglo, les CSH CD34⁺ transduites se nichent dans la moelle osseuse et se différencient pour produire, entre autres, des globules rouges contenant de la β^{A-T87Q} globine (une protéine β -globine modifiée) biologiquement active, qui se combinera avec l' α -globine pour produire de l'Hb fonctionnelle contenant de la β^{A-T87Q} globine (HbA^{T87Q}). La β^{A-T87Q} globine peut être mesurée par rapport aux autres types de globine dans le sang périphérique, par chromatographie liquide à haute performance. L'expression de la β^{A-T87Q} globine est conçue pour corriger le déséquilibre β/α -globine dans les cellules érythrocytaires des patients atteints de TDT, et peut potentiellement permettre d'obtenir des niveaux normaux d'Hb et d'arrêter la dépendance aux transfusions chroniques de GR. Après une prise de greffe réussie et l'obtention d'une indépendance transfusionnelle, il est attendu que les effets du produit soient durables à vie.

Effets pharmacodynamiques

Tous les patients atteints de TDT avec un génotype non- β^0/β^0 , qui ont reçu Zynteglo avec au moins 3 mois de suivi, ont produit de l'HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204 ; N = 4, HGB--205 ; N = 14, HGB-207 ; N = 1, HGB--212). Chez les patients ayant eu au moins 6 mois de suivi, l'HbA^{T87Q} a globalement augmenté de façon régulière après la perfusion de Zynteglo et s'est stabilisée environ entre le Mois 6 et le Mois 9 après la perfusion. Les patients avaient une HbA^{T87Q} médiane (min, max) à 6 mois de 4,90 (1,0; 9,6) g/dl dans les études de phase 1/2 (N = 14, études HGB--204 et HGB--205) et de 9,49 (3,4; 10,6) g/dl dans l'étude de phase 3 en cours (N = 11, HGB--207).

L'HbA^{T87Q} est restée globalement stable jusqu'au Mois 24, avec une médiane (min, max) de 6,44 (1,1, 10,1) g/dl (N = 14, études HGB--204 et HGB--205), et tout au long du suivi à long terme dans le cadre de l'étude LTF-303, démontrant une intégration stable du gène β^{A-T87Q} -globine dans les CSH et une expression persistante du gène β^{A-T87Q} -globine dans les cellules de la lignée érythroïde.

Efficacité clinique

L'efficacité a été basée sur 32 patients adultes et adolescents atteints de TDT ayant un génotype non- β^0/β^0 et traités par Zynteglo (N = 10, HGB--204 ; N = 4, HGB--205 ; N = 15, HGB-207 ; N = 3, HGB--212) (Voir Tableau 4). Seuls quelques patients ont été inclus dans les études cliniques avec des génotypes caractérisés par une faible production endogène de β -globine ayant un phénotype similaire aux patients de génotype β^0/β^0 , tels que les patients homozygotes pour IVS-I-110 ou IVS-I-5.

Tableau 4 Caractéristiques des patients non- β^0/β^0 atteints de TDT âgés de ≥ 12 ans, traités par Zynteglo (Études HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Étude	Non- β^0/β^0 patients			
	Nombre total (adolescents)	Âge médiane (min, max)	Volumes de transfusion pré-traitement (ml/kg/an) médiane (min, max)	Nb de transfusions pré-traitement par an médiane (min, max)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16, 19)	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)	21,0 (17, 33)	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,50, 39,5)

β -thalassémie dépendante des transfusion (TDT)

Les patients ont été considérés comme dépendants des transfusions s'ils avaient des antécédents de transfusion d'au moins 100 ml/kg/an de culots de GR ou de ≥ 8 transfusions par an au cours des 2 ans précédant l'inclusion. Dans les études cliniques, les patients ont reçu un volume médian (min, max) de transfusions de culots de GR de 175,7 (139; 251) ml/kg/an et un nombre médian (min, max) de 14,8 (10; 40) transfusions de GR par an.

Les adolescents ont été exclus des études de phase 3 s'ils avaient un donneur de CSH apparenté HLA-compatible disponible. L'âge médian (min, max) dans les études était de 19,0 ans (12; 34), 56,3 % des sujets étaient des femmes, 59,4 % étaient asiatiques et 40,6 % étaient blancs/caucasiens. Tous les patients avaient un score de performance de Karnofsky ≥ 80 et la majorité avait un score de performance de 100 à l'initiation. La T2* cardiaque à l'initiation était > 20 ms. Le taux sérique médian (min, max) de ferritine à l'initiation était de 3778,7 (784, 22517) pmol/l et la concentration hépatique en fer médiane (min, max) était de 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N=10, HGB-204 ; N=4, HGB-205 ; N=15, HGB-207 ; N=3, HGB-212).

Mobilisation et apherèse

Tous les patients ont reçu du G-CSF et du plérixafor pour mobiliser les cellules souches avant la procédure d'aphérèse. La dose prévue de G-CSF était de 10 $\mu\text{g/kg/jour}$ chez les patients non splénectomisés et de 5 $\mu\text{g/kg/jour}$ chez les patients splénectomisés, administrée le matin, aux Jours 1 à 5 de mobilisation. La dose prévue de plérixafor était de 0,24 mg/kg/jour , administrée le soir, aux Jours 4 et 5 de mobilisation. Si un troisième jour de prélèvement était nécessaire, l'administration de plérixafor et de G-CSF étaient prolongées au Jour 6. La dose de G-CSF doit être réduite de moitié si la numération des globules blancs (GB) est $> 100 \times 10^9/\text{l}$ avant le jour de l'aphérèse. Pour la plupart des patients, le nombre minimum de cellules CD34⁺ pour fabriquer Zynteglo a été obtenu avec 1 cycle de mobilisation et d'aphérèse.

Conditionnement pré-traitement

Tous les patients ont reçu un conditionnement myéloablatif complet par busulfan avant le traitement par Zynteglo. La dose prévue de busulfan était de 3,2 mg/kg/jour pour les patients âgés de ≥ 18 ans par perfusion IV quotidienne de 3 heures pendant 4 jours, avec un objectif de $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ recommandé de 3 800 -- 4 500 $\mu\text{M}^*\text{min}$. La dose prévue de busulfan était de 0,8 mg/kg pour les patients âgés de 12 à 17 ans par perfusion IV de 2 heures toutes les 6 heures, soit un total de 16 doses avec un objectif de $\text{ASC}_{0-6\text{h}}$ recommandé de 950 à 1 125 $\mu\text{M}^*\text{min}$. Le RCP de busulfan a été utilisé pour obtenir des informations sur la méthode appropriée pour déterminer la posologie en fonction du poids du patient. Des ajustements posologiques de busulfan ont été effectués, si nécessaire, en fonction du monitoring pharmacocinétique.

La dose médiane (min, max) de busulfan était de 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/jour (N = 32).

L' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ a été mesurée au Jour 1 et a permis de déterminer la dose du Jour 3 ; l'ASC médiane (min, max) quotidienne estimée était de 4 417,0 (3 030; 9 087) $\mu\text{M}^*\text{min}$ (N = 31). Tous les patients avec les génotypes non- β^0/β^0 ont reçu une prophylaxie anti-convulsions par des agents autres que la phénytoïne avant l'instauration de busulfan.

La phénytoïne n'a pas été utilisée en prophylaxie des crises convulsives du fait qu'elle est un inducteur connu de la glutathione-S-transférase et du cytochrome P450 et parce qu'elle entraîne une augmentation de la clairance du busulfan, et compte tenu du fait que d'autres anti-convulsivants efficaces qui n'affectent pas le métabolisme du busulfan sont largement disponibles

Dans les études HGB-207 et HGB-212, une prophylaxie pour la MVO ou pour le syndrome d'obstruction sinusoidale était requise, conformément à la pratique de l'établissement, par acide ursodésoxycholique ou défibrotide.

Administration de Zynteglo

Tous les patients ont reçu Zynteglo, avec une dose médiane (min, max) de $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) cellules CD34⁺/kg par perfusion intraveineuse (N = 32).

Après l'administration de Zynteglo

Au total, 28,6 % des patients (12/42 ; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) ont reçu du G-CSF au cours des 21 jours suivant la perfusion de Zynteglo. Pourtant, l'utilisation de G-CSF ne faisait pas l'objet de recommandations pendant les 21 jours après la perfusion de Zynteglo dans les études de phase 3.

Études HGB-204 et HGB-205

Les études HGB-204 et HGB-205 étaient des études de phase 1/2, en ouvert, à un seul bras, de 24 mois, qui ont inclus 22 patients atteints de TDT traités par Zynteglo (N = 18, HGB-204 ; N = 4, HGB-205), parmi lesquels 14 avaient un génotype non- β^0/β^0 (N = 10, HGB-204 ; N = 4, HGB-205) et 8 avaient un génotype β^0/β^0 dans l'étude HGB-204. Tous les patients ont terminé les études HGB-204 et HGB-205 et ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme LTF-303. La durée médiane (min, max) du suivi était de 40,48 (29,3, 58,6) mois. Tous les patients étaient en vie lors du dernier suivi.

Le critère d'évaluation principal était l'indépendance transfusionnelle (IT) au Mois 24, définie par une Hb moyenne pondérée ≥ 9 g/dl sans aucune transfusion de GR pendant une période \geq de 12 mois consécutifs, évaluée à tout moment durant l'étude après la perfusion de Zynteglo. Parmi les patients ayant un génotype non- β^0/β^0 , 11/14 (78,6 %, IC à 95 % de 49,2 % à 95,3 %) ont obtenu l'IT au Mois 24 (Tableau 5). Parmi ces 11 patients, l'Hb médiane (min, max) moyenne pondérée pendant la période d'IT était de 10,51 (9,3 ; 13,2) g/dl (Tableau 5).

Tous les patients qui ont atteint l'IT à un moment quelconque ont conservé l'IT au Mois 30, avec une durée de l'IT minimum de 21,2 mois et maximum de 56,3 mois (N = 11). Le temps médian (min, max) entre la perfusion de Zynteglo et la dernière transfusion de culots de GR était de 0,46 (0,2 ; 5,8) mois.

Chez les 3 patients qui n'ont pas obtenu l'IT, des réductions de 100 %, 86,9 % et 26,8 % des besoins en volume de transfusion et de 100 %, 85,3 % et 20,7 % de la fréquence des transfusions ont été observées entre les visites du Mois 6 et du Mois 24, par rapport à leurs niveaux de transfusion de GR avant l'étude.

L'Hb médiane (min, max) totale au Mois 6 chez les patients qui n'avaient pas reçu de transfusion au cours des 60 jours précédents était de 10,60 (7,6 ; 13,4) g/dl (N = 11). L'Hb totale est restée stable au Mois 24, avec une médiane (min, max) de 10,60 (8,8 ; 13,7) g/dl (N = 12) et au Mois 36, avec une médiane (min, max) de 11,30 (7,8 ; 13,5) g/dl (N = 11).

Après la perfusion de Zynteglo, le taux de fer des patients a été pris en charge à la discrétion du médecin. Tous les patients de l'étude HGB-204 ont repris une chélation du fer et ont continué à utiliser des chélateurs du fer. Un patient de l'étude HGB-205 a repris la chélation du fer et a continué à utiliser des chélateurs du fer. Trois patients de l'étude HGB-205 ont débuté une phlébotomie.

À 48 mois post-perfusion de Zynteglo, pour les patients qui avaient atteint l'IT, la réduction médiane (min, max) du taux sérique de ferritine par rapport à l'initiation était de 75,02 % (39,2, 84,8) (N=3, HGB-204 ; N=2, HGB-205). La réduction médiane du taux hépatique de fer par rapport à la référence était de 67,14 %, allant d'une réduction de 83,3 % à une augmentation de 269,2 % (N=3, HGB-204 ; N=2, HGB-205).

Études HGB-207 et HGB-212

Les études HGB-207 et HGB-212 sont des études de phase 3 en cours, menées en ouvert, à un seul bras, sur 24 mois, qui ont pour objectif d'inclure environ 39 adultes, adolescents et enfants atteints de TDT (N = 23, HGB-207 ; N = 16, HGB-212), dont 29 avec un génotype non- β^0/β^0 (N = 23, HGB-207 ;

N = 6, HGB-212) et 10 avec un génotype β^0/β^0 dans l'étude HGB-212. Ces études sont menées avec une transduction améliorée par rapport à la transduction des études de phase 1/2, ce qui entraîne une augmentation du nombre moyen de copies fonctionnelles du transgène (β^{A-T87Q} -globine) intégré dans les cellules CD34⁺ autologues. Dix-huit adultes et adolescents atteints de TDT avec un génotype non- β^0/β^0 ont été traités par Zynteglo dans les études de phase 3 (N = 15, HGB-207 ; N = 3, HGB-212) et leur durée médiane (min, max) de suivi était de 10,00 (1,3; 22,2) mois. Tous les patients étaient en vie lors du dernier suivi.

Le critère d'évaluation principal était l'indépendance transfusionnelle (IT) au Mois 24, définie par une Hb moyenne pondérée ≥ 9 g/dl sans aucune transfusion de GR pendant une période de ≥ 12 mois consécutifs, évaluée à tout moment durant l'étude après la perfusion de Zynteglo. Cinq patients sont évaluables pour l'IT. Parmi eux, 4/5 (80,0 %, IC à 95 % entre 28,4 et 99,5 %) ont obtenu l'IT au dernier suivi. Parmi ces 4 patients, l'Hb pondérée médiane (min, max) moyenne pendant l'IT était de 12,42 (11,5, 12,6) g/dl (Tableau 5).

Tous les patients qui ont atteint l'IT l'ont conservée, avec une durée minimum de 12,0 et maximum de 18,2 mois (N = 4). Le temps médian (min, max) entre la perfusion de Zynteglo et la dernière transfusion de GR était de 0,95 (0,5, 1,1) mois.

Chez le seul patient qui n'avait pas obtenu l'IT, une réduction de 75,8 % des besoins en volume de transfusion et une réduction de 74,9 % de la fréquence des transfusions ont été observées entre la sortie de l'hôpital et la dernière visite de l'étude, par rapport à ses niveaux de transfusion de GR avant l'étude.

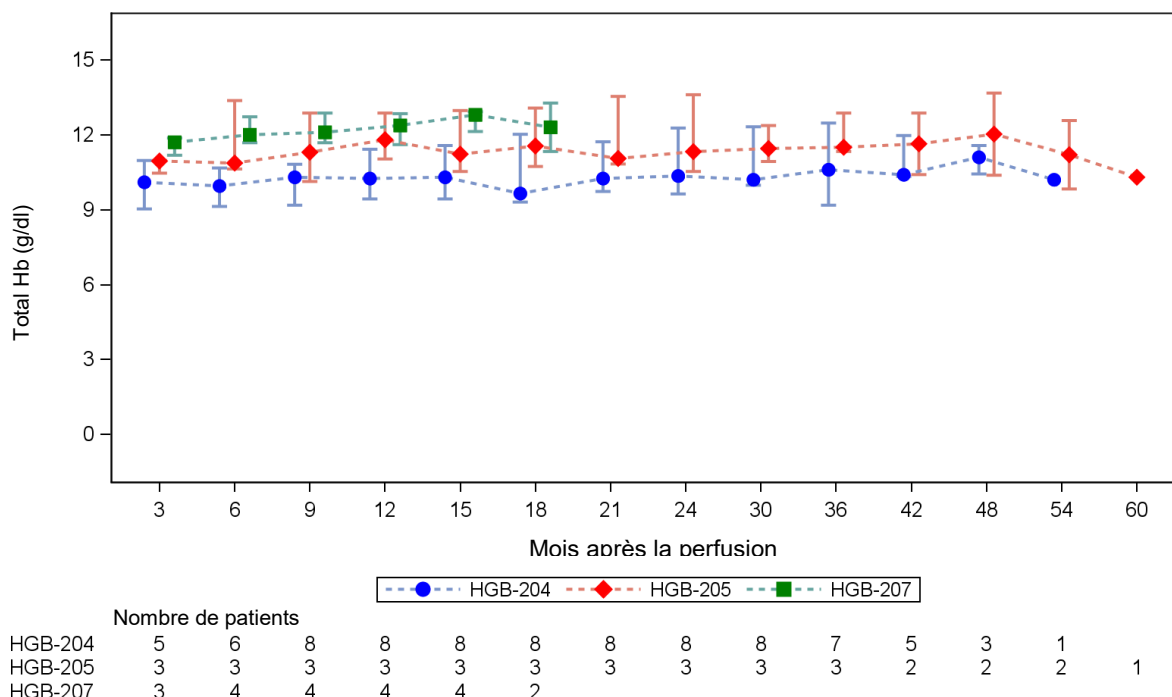
L'Hb médiane (min, max) totale au Mois 6 chez les patients qui n'avaient pas reçu de transfusions au cours des 60 jours précédents était de 11,90 (8,4, 13,3) g/dl (N = 11).

Après la perfusion de Zynteglo, la chélation du fer des patients a été laissée à la discrétion du médecin. Sur les 11 patients suivis pendant au moins 6 mois après la perfusion de Zynteglo, 6 patients n'ont pas repris de chélation du fer ou n'ont pas effectué de phlébotomie, 3 patients ont repris une chélation du fer et 2 patients ont effectué une phlébotomie pour réduire le taux de fer.

Des analyses exploratoires ont été réalisées pour confirmer la résolution de la dysérythropoïèse, caractéristique physiologique fondamentale de la TDT, dans la moelle osseuse. Les biopsies de moelle osseuse prélevées avant le traitement concordaient avec le diagnostic de TDT, notamment par un faible ratio myéloïde/érythroïde (N=15, HGB-207), ce qui reflète une hyperplasie érythroïde. Pour les 8 patients qui avaient bénéficié d'un suivi suffisant pour obtenir une évaluation de moelle osseuse à 12 mois, le ratio myéloïde/érythroïde pour les 7 patients avaient augmenté, passant de 0,1 à 0,5 à la référence à une fourchette de 0,6 à 1,9 environ 12 mois après la perfusion de Zynteglo, ce qui suggère que Zynteglo améliore l'érythropoïèse chez les patients atteints de TDT.

Résultats globaux

Figure 1 Médiane de l'Hb totale au cours du temps chez les patients atteints de TDT non- β^0/β^0 traités par Zynteglo, ayant atteint l'indépendance transfusionnelle (études HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Les barres représentent les intervalles interquartiles.

Tableau 5. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de TDT non- β^0/β^0 traités par Zynteglo (études HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)

HbA ^{T87Q} (g/dl) à 6 mois n médiane (min, max)	HbA ^{T87Q} (g/dl) à 24 mois n médiane (min, max)	Hb (g/dl) à 6 mois* n médiane (min, max)	Hb (g/dl) à 24 mois* n médiane (min, max)	IT** n/N^ (%) [IC à 95 %]	Hb MP pendant l'IT (g/dl) n médiane (min, max)	Durée de l'IT (mois) n médiane (min, max)
Étude HGB-205						
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 11,30 (10,5, 13,0)	3 NR (34,9+, 56,3+)
Étude HGB-204						
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, 13,2)	8 NR (21,2+, 45,3+)
Étude HGB-207						
11 9,494 (3,35, 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4, 13,3)	NA***	4/5 (80,0 %) [28,4, 99,5]	4 12,42 (11,5, 12,6)	4 NR (12,0+, 18,2+)

*Patients n'ayant pas reçu de transfusion au cours des 60 jours précédents.

**Indépendance transfusionnelle (IT) : Hb moyenne pondérée ≥ 9 g/dl sans aucune transfusion de GR pendant une période de ≥ 12 mois consécutifs, à tout moment durant l'étude après la perfusion du

médicament.

***Aucun patient n'est actuellement évaluable pour ces critères d'évaluation.

^N représente le nombre total de patients évaluables pour l'IT, définis comme les patients qui ont terminé l'étude parente (c.-à-d., 24 mois de suivi) ou ont atteint l'IT ou qui n'atteindront pas l'IT dans l'étude parente.

NR : not reached (non atteinte). NA : non applicable. Hb : hémoglobine totale. Hb MP : Hb moyenne pondérée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zynteglo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les cas de la β -thalassémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information concernant ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Zynteglo est un médicament de thérapie génique autologue constitué de cellules autologues qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo*. En raison de la nature de Zynteglo, les études conventionnelles sur la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ne sont pas pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle de mutagenicité, de carcinogénicité et de toxicité de la reproduction et du développement n'a été menée.

La pharmacologie, la toxicologie et la génotoxicité du vecteur lentiviral BB305 utilisé pour la transduction des cellules dans la fabrication de Zynteglo ont été évaluées dans des études *in vitro* et *in vivo*. Un test d'immortalisation *in vitro* (IMIV) réalisé avec des cellules de moelle osseuse de souris transduites par le vecteur lentiviral BB305 a montré un potentiel mutagène minime. Une analyse des sites d'insertion (ASI) dans des cellules de moelle osseuse de souris transduites avant la greffe et de CSH CD34⁺ humaines n'a montré aucune préférence d'intégration à proximité ou au sein de gènes impliqués dans la cancérogenèse.

Une étude de pharmacologie, de biodistribution, et de génotoxicité a été menée dans un modèle murin de β -thalassémie. Dans cette étude, il n'y a eu aucun signe de génotoxicité ou d'oncogénèse (tumorigénicité) lié à l'intégration du vecteur lentiviral BB305, ni aucune toxicité liée à la production de β^{AT87Q^-} -globine. L'analyse des sites d'intégration des CSH post-greffe n'a montré aucune intégration préférentielle à proximité ou dans les gènes associés à une dominance clonale ou une leucémie, et aucun signe de dominance clonale n'a été observé. D'autres études sur des CSH CD34⁺ humaines administrées à des souris immunodéprimées et myélodéprimées n'ont montré aucune toxicité, tumorigénicité ou génotoxicité.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cryostor[®] CS5.
Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Congelé : 1 an à ≤ -140 °C.

Une fois décongelé : maximum 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration.

Conserver la/les poche(s) de perfusion dans la/les cassette(s) métallique(s).

Ne pas recongeler après décongélation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche(s) de perfusion de 20 ml en fluoroéthylènepropylène, chacune emballée dans une sur-pochette transparente à l'intérieur d'une cassette métallique.

Zynteglo est envoyé du site de fabrication au lieu de stockage du centre de perfusion dans un conteneur pour cryoconservation, qui peut contenir plusieurs cassettes métalliques destinées à un seul patient. Chaque cassette métallique contient une seule poche de perfusion de Zynteglo. Un patient peut nécessiter plusieurs poches de perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'irradiation pourrait entraîner l'inactivation du produit.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Zynteglo doivent prendre les précautions adéquates (port de gants, vêtements de protection et protection oculaires) afin d'éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation à la perfusion

- Retirer chaque cassette métallique du récipient à azote liquide et retirer chaque poche de perfusion de la cassette métallique.
- Vérifier que « Zynteglo » est bien écrit sur la/les poches(s) de perfusion.
- Vérifier que l'identité du patient correspond aux renseignements uniques d'identification du patient indiqués sur la/les poches(s) de perfusion de Zynteglo. Ne pas perfuser Zynteglo si les renseignements du patient indiqués sur l'étiquette de la poche de perfusion ne correspondent pas à ceux du patient à traiter.
- Comptabiliser toutes les poches de perfusion et vérifier, à l'aide de la fiche d'information du lot, que la date de péremption n'est pas dépassée, pour chaque poche.

- Inspecter l'intégrité de chaque poche de perfusion avant la décongélation et la perfusion. Si une poche de perfusion est compromise, suivre les recommandations locales et contacter bluebird bio immédiatement.

Décongélation et administration

- Décongeler Zynteglo à 37 °C au bain-marie ou dans un bain sec. La décongélation de chaque poche de perfusion prend environ 2 à 4 minutes. Ne pas décongeler trop longtemps le médicament. Ne pas laisser le médicament sans surveillance et ne pas immerger les ports de perfusion, en cas de décongélation au bain-marie.
- Une fois décongelé, mélanger le médicament délicatement en massant la poche de perfusion jusqu'à ce que l'ensemble de son contenu soit uniforme. Dégager le port stérile de la poche de perfusion en retirant la languette de protection qui recouvre le port.
- Accéder à la poche de perfusion du médicament et perfuser, conformément aux procédures standard du centre pour l'administration des produits de thérapie génique. Ne pas utiliser de filtre sanguin intégré ni de pompe à perfusion.
- Ne pas prélever, altérer ni irradier le médicament.
- Administrer chaque poche de perfusion de Zynteglo par perfusion intraveineuse sur une durée de moins de 30 minutes. Si plusieurs poches de perfusion sont fournies, administrer chaque poche de perfusion intégralement avant de procéder à la décongélation et à la perfusion de la poche suivante.
- Perfuser Zynteglo dès que possible et pas plus de 4 heures après la décongélation.
- Rincer tout le Zynteglo restant dans la poche de perfusion et toute tubulure associée avec au moins 50 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % de sorte que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les procédures locales de biosécurité concernant la gestion des médicaments non utilisés ou l'élimination des déchets doivent être suivies. Tout matériel ayant été en contact avec Zynteglo (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales en matière de biosécurité.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1367/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'Etat Membre (lien)}

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALLEMAGNE

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Zynteglo dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente quant au contenu et au format du

programme éducationnel et de distribution contrôlée, notamment les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel et de distribution contrôlée vise à fournir des informations sur l'utilisation sûre de Zynteglo.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que dans chaque État membre dans lequel Zynteglo sera commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients et aidants susceptibles de prescrire et/ou utiliser Zynteglo aient accès à ou se voient remis le dossier éducationnel suivant, transmis par l'intermédiaire des organismes professionnels :

- Support éducationnel à l'attention des médecins
- Dossier d'information à l'attention des patients

- **Le support éducationnel à l'attention des médecins** doit comporter :
 - Le Résumé des Caractéristiques du Produit
 - Un guide destiné aux professionnels de santé
 - Un guide concernant la manipulation et la méthode d'administration

- **Le guide destiné aux professionnels de santé** doit comporter les éléments clés suivants :
 - Les mises en garde et précautions concernant les agents de mobilisation et l'agent de conditionnement myéloablatif doivent être suivies.
 - Dans les essais cliniques, le traitement par Zynteglo a été associé à un retard de prise de greffe des plaquettes. Aucune corrélation n'a été observée entre l'incidence des effets indésirables (EI) de saignement et le délai jusqu'à la prise de greffe des plaquettes. Des précautions doivent être prises quant aux conséquences d'une thrombocytopénie. Les patients doivent être informés du risque d'événements de saignement qui ne sont pas facilement identifiables, tels que les saignements internes.
 - En théorie, le traitement par Zynteglo est associé à un risque de mutagenèse insertionnelle, pouvant potentiellement entraîner le développement de malignité. Tous les patients doivent connaître les signes de leucémie et être informés de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition de ces signes.
 - Un test sérologique négatif au VIH est nécessaire pour garantir l'acceptation du matériel d'aphérèse pour la fabrication de Zynteglo.
 - Le risque potentiel de perte de réponse à la thérapie génique peut entraîner la perte de l'indépendance transfusionnelle ou une augmentation des besoins en transfusion pour les patients qui n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle.
 - Tous les patients doivent faire l'objet d'un contrôle annuel des numérations sanguines et du taux d'hémoglobine afin de surveiller le risque de leucémie et de lymphome, et de contrôler le maintien de l'efficacité, respectivement.
 - Le risque potentiel à court terme du traitement par Zynteglo est l'échec de prise de greffe, qui doit être pris en charge par l'administration de cellules du prélèvement de secours.
 - La nécessité d'expliquer au patient et de veiller à ce qu'il ait compris :
 - Les risques potentiels du traitement par Zynteglo
 - Les signes de leucémie ou de lymphome et les mesures à prendre
 - Le contenu du guide destiné aux patients
 - La nécessité de porter sur lui la carte d'alerte du patient et de la montrer à tous les professionnels de santé qu'il consulte
 - L'inscription au Registre du médicament
 - Le champ d'application du Registre et comment y inscrire les patients

- **Le Guide sur la manipulation et la méthode d'administration destiné aux professionnels de santé** doit comporter les éléments clés suivants :
 - Les instructions sur la réception et la conservation de Zynteglo et comment vérifier Zynteglo avant l'administration
 - Les instructions sur la décongélation de Zynteglo

- Les instructions sur les équipements de protection individuelle et les mesures en cas d'éclaboussures.
- **Le dossier d'information du patient** doit comporter :
 - La notice
 - Un guide destiné au patient / à l'aidant
 - Une carte d'alerte du patient
- **Le guide du patient/de l'aidant** doit comporter les messages clés suivants :
 - En théorie, le traitement par Zynteglo est associé à un risque de développement de malignité. Les signes de la leucémie et la nécessité de consulter un médecin en urgence, en cas d'apparition de ces signes.
 - La carte d'alerte du patient et la nécessité pour le patient de la porter sur lui en toutes circonstances et d'informer tout professionnel de santé qu'il a été traité par Zynteglo.
 - Le risque potentiel de perte de réponse à la thérapie génique peut entraîner la perte de l'indépendance transfusionnelle ou une augmentation des besoins en transfusion pour les patients qui n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle.
 - L'importance des bilans annuels.
 - Le traitement par Zynteglo est associé au risque de retard de prise de greffe des plaquettes, qui pourrait entraîner une tendance accrue au saignement.
 - Les signes et symptômes de saignement et la nécessité de contacter le médecin en cas de signes de saignement inhabituel ou prolongé ou si d'autres signes pertinents surviennent.
 - L'inscription au Registre du médicament.
- **La carte d'alerte du patient** doit comporter les messages clés suivants :
 - Les informations sur le risque de retard de prise de greffe des plaquettes, pouvant potentiellement entraîner des saignements, ainsi que les risques théoriques.
 - La déclaration du patient attestant qu'il a été traité par thérapie génique et qu'il ne doit pas faire de don de sang, d'organe, de tissu ou de cellule.
 - La déclaration du patient attestant qu'il a été traité par Zynteglo, comportant le numéro de LOT et la/les date(s) du/des traitement(s).
 - La marche à suivre pour signaler les effets indésirables.
 - Les informations sur la possibilité de résultat faux-positif à certains tests de dépistage du VIH commercialisés à cause de Zynteglo.
 - Les coordonnées que les professionnels de santé peuvent contacter pour obtenir plus d'informations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que chaque État membre dans lequel Zynteglo est commercialisé dispose d'un système visant à contrôler la distribution de Zynteglo au-delà du niveau de contrôle garanti par les mesures habituelles de minimisation des risques. Les obligations suivantes doivent être remplies avant que le produit ne soit prescrit, fabriqué, distribué et utilisé :

- Zynteglo ne sera disponible que par l'intermédiaire des centres de traitement habilités de bluebird bio afin de garantir la traçabilité des cellules des patients et du médicament fabriqué entrer l'hôpital qui assure le traitement et le site de fabrication. La sélection des centres de traitement se fera en collaboration avec les autorités de santé nationales, le cas échéant.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Dans le but de confirmer le bien-fondé des critères d'acceptation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réévaluer les critères d'acceptation en ce qui concerne les caractéristiques des épreuves biologiques à l'aide des données de libération des lots et des résultats cliniques après 6 mois de suivi de 20 patients traités par des lots commerciaux.	Rapport intermédiaire : à chaque renouvellement annuel Dès lors que 20 patients auront été traités avec 6 mois de suivi
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle et d'efficacité post-autorisation : afin de mieux caractériser et contextualiser la sécurité et l'efficacité à long terme de Zynteglo chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β -thalassémie dépendant des transfusions (TDT) qui ne sont pas porteurs du génotype β^0/β^0 , le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener d'une étude basée sur les données issues d'un registre du médicament (REG-501) et soumettre les résultats, et doit utiliser les données de patients traités par transfusions et/ou de patients traités par G-CSH allogénique par donneur HLA-compatible issus d'un registre européen établi, comme groupe de comparaison.	Dépôt du protocole : février 2020 Résultats intermédiaires : - à chaque renouvellement annuel - Déc. 2024 - Déc. 2034 Résultats finaux : T4 2039

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Dans le but de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Zynteglo chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) qui ne sont pas porteurs du génotype β^0/β^0, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit déposer des données intermédiaires et finales sur l'étude HGB-207</p>	<p>Résultats intermédiaires : à chaque renouvellement annuel</p> <p>Résultats finaux : décembre 2021</p>
<p>Dans le but de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Zynteglo chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β-thalassémie dépendant des transfusions (TDT) qui ne sont pas porteurs du génotype β^0/β^0, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit déposer des données intermédiaires et finales issues de patients porteurs d'un génotype sévère non-β^0/β^0, tel que le génotype IVS-I-110 inclus dans l'étude HGB-212.</p>	<p>Résultats intermédiaires : à chaque renouvellement annuel</p> <p>Résultats finaux : décembre 2021</p>
<p>Dans le but de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Zynteglo chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β-thalassémie dépendant des transfusions (TDT) qui ne sont pas porteurs du génotype β^0/β^0, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit déposer des données intermédiaires et les résultats du suivi à 5 ans de l'étude LTF-303.</p>	<p>Résultats intermédiaires : à chaque renouvellement annuel</p> <p>Résultats finaux : décembre 2024</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CASSETTE MÉTALLIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynteglo 1,2 - 20×10^6 cellules/ml dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Population génétiquement modifiée de cellules autologues enrichie en cellules CD34⁺ contenant des cellules souches hématopoïétiques transduites avec un vecteur lentiviral codant le gène β^{A-T87Q} -globine à une concentration de 1,2 - 20×10^6 cellules/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du Cryostor[®] CS5 et chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

20 ml

Voir la fiche d'information du lot pour le nombre de poches de perfusion et de cellules CD34⁺ par kg pour ce patient.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration. Conserver la/les poche(s) de perfusion dans la/les cassette(s) métalliques(s). Une fois décongelé, ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux procédures locales en vigueur en matière de biosécurité.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

bluebird bio (Pays-Bas) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Pays-Bas
Tél. : +31 (0)303 100 450
E-mail : medinfo@bluebirdbio.com

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1367/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

ID du patient :
ID COI :
Nom :
Prénom :
Date de naissance :
DIN :
Lot :
ID de la poche :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification pour ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PREMIERS PETITS
CONDITIONNEMENTS**

POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zynteglo 1,2 - 20×10^6 cellules/ml dispersion pour perfusion
Cellules CD34⁺ autologues codant le gène β^{A-T87Q} -globine.
Utilisation intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

ID du patient :
ID COI :
Nom :
Prénom :
Date de naissance :
DIN :
Lot :
ID de la poche :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Voir la fiche d'information du lot pour le nombre de poches de perfusion et de cellules CD34⁺ par kg pour ce patient.
20 ml

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATION DU LOT, INCLUSE DANS CHAQUE COLIS POUR UN PATIENT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynteglo 1,2 - 20 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Zynteglo est une population génétiquement modifiée enrichie en cellules CD34⁺ autologues contenant des cellules souches hématopoïétiques transduites avec un vecteur lentiviral codant le gène β^{A-T87Q}-globine.

3. CODES DON ET PRODUIT

INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Nom (nom, prénom) :

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) :

Poids au moment du premier prélèvement (kg) :

ID du patient :

4. NUMÉRO DE LOT, CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU UNITÉ ET DATE DE PÉREMPTION

INFORMATIONS SUR LE(S) LOT(S) FOURNI(S)

Le(s) lot(s) suivant(s) a/ont été fabriqué(s) pour le patient et est/sont inclus dans le colis :

Numéro de lot Identifiant COI	Nombre de poches de perfusion	ID de la poche (Première poche de perfusion)	ID de la poche (Deuxième poche de perfusion)	Concentration (× 10 ⁶ cellules/ml)	Cellules CD34 ⁺ (× 10 ⁶ cellules CD34 ⁺)	Date de péremption (JJ/MM/AAA)

5. DOSE DU MÉDICAMENT

Nombre total de poches de perfusion : __

Dose : {N.N} × 10⁶ cellules CD34⁺/kg

La dose minimale recommandée de Zynteglo est de 5,0 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg.

Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 20 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg ont été administrées.

6. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

GARDEZ CE DOCUMENT ET VEILLEZ À L'AVOIR À DISPOSITION AU MOMENT DE LA PERFUSION DE ZYNTEGLO

Lire la notice avant utilisation.
Pour usage autologue uniquement.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

CONSIGNES DE CONSERVATION ET D'UTILISATION

À conserver en phase vapeur d'azote liquide à une température ≤ 140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration. Conserver la ou les poche(s) de perfusion dans la ou des cassette(s) en métal. Une fois décongelé, ne pas recongeler.

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux procédures locales en vigueur en matière de biosécurité.

9. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TITULAIRE ET NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

bluebird bio (Pays-Bas) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Pays-Bas
E-mail : medinfo@bluebirdbio.com

10. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1367/001

B. NOTICE

Notice : Information du patient ou de l'aidant
Zynteglo 1,2 - 20 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion
Cellules CD34⁺ autologues codant le gène β^{A-T87Q}-globine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Après le traitement par Zynteglo, vous recevrez une **carte d'alerte du patient** qui contient des informations de sécurité importantes que vous devez connaître au sujet du traitement par Zynteglo. Vous devez porter la carte d'alerte du patient sur vous en permanence et la montrer au médecin ou au personnel infirmier que vous consultez, ou si vous êtes hospitalisé(e).

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Veillez lire la carte d'alerte du patient attentivement et suivre les instructions indiquées.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zynteglo et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zynteglo ?
3. Comment Zynteglo est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zynteglo ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zynteglo et dans quels cas est-il utilisé ?

Zynteglo est utilisé pour traiter une maladie génétique grave appelée bêta-thalassémie dépendant des transfusions (TDT), ce qui comprend une maladie appelée bêta-thalassémie majeure, chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Les personnes atteintes de cette maladie ne produisent pas suffisamment d'hémoglobine, une protéine dans le sang qui transporte l'oxygène. Plus précisément, les personnes atteintes de TDT ne fabriquent pas suffisamment une partie de l'hémoglobine appelée bêta-globine, en raison d'une anomalie génétique. En raison de cette anomalie, les personnes atteintes de TDT souffrent d'anémie et ont souvent besoin de transfusions sanguines pour survivre.

Zynteglo est un type de médicament appelé thérapie génique. Il est spécialement fabriqué pour chaque patient, en utilisant les propres cellules souches sanguines du patient (appelées cellules autologues). Zynteglo agit en ajoutant des copies fonctionnelles du gène bêta-globine dans ces cellules, afin que le patient puisse fabriquer suffisamment de bêta-globine pour augmenter son hémoglobine totale, améliorer son anémie et transporter plus d'oxygène dans son organisme. Cela réduit ou élimine la nécessité des transfusions sanguines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zynteglo ?

Vous ne devez pas recevoir Zynteglo si :

- vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- vous êtes enceinte ou vous allaitez
- vous avez déjà reçu une thérapie génique par vos cellules souches sanguines

- vous êtes allergique à l'un des composants des médicaments que vous recevrez pour la mobilisation et la chimiothérapie (voir rubrique 3).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Zynteglo.

Avant le traitement par Zynteglo, vous recevrez des médicaments appelés médicaments pour la mobilisation et médicaments de chimiothérapie (voir rubriques 3 et 4 pour plus d'informations sur ces médicaments, notamment les effets secondaires possibles).

Avant le traitement par Zynteglo, votre médecin réalisera des examens pour vérifier que votre cœur et votre foie fonctionnent correctement, afin que vous puissiez être traité(e) en toute sécurité avec Zynteglo.

Zynteglo est fabriqué spécialement pour vous, à partir des cellules souches de votre propre sang.

Après avoir été traité(e) par Zynteglo, vous ne pourrez pas faire de don de sang, d'organes ou de tissus à l'avenir, car Zynteglo est un médicament de thérapie génique.

L'ajout d'un nouveau gène dans l'ADN de vos cellules souches sanguines pourrait théoriquement entraîner une leucémie ou un lymphome, bien qu'aucun patient n'ait développé de leucémie ou de lymphome dans les essais cliniques menés sur Zynteglo. Après le traitement par Zynteglo, vous devrez être inscrit(e) dans un registre pendant au moins 15 ans afin de permettre de mieux comprendre les effets à long terme de Zynteglo. Pendant le suivi à long terme, votre médecin surveillera tout éventuel signe de leucémie ou de lymphome.

Zynteglo est préparé en utilisant des parties du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui ont été modifiées de sorte qu'elles ne peuvent pas entraîner l'infection par le VIH. Le virus modifié est utilisé pour insérer un gène de bêta-globine fonctionnel dans les cellules souches de votre sang. Bien que ce médicament ne vous transmettra pas une infection par le VIH, le fait d'avoir Zynteglo dans votre sang peut provoquer un résultat faux positif au test de dépistage du VIH réalisés avec certains tests commerciaux qui reconnaissent une partie du VIH utilisée pour fabriquer Zynteglo. Si votre test du VIH est positif après le traitement, veuillez contacter votre médecin ou votre infirmier/ère.

Avant de recevoir Zynteglo, vous recevrez une chimiothérapie afin d'éliminer votre moelle osseuse existante. Si Zynteglo ne peut pas être administré après une chimiothérapie ou si les cellules souches modifiées ne prennent pas (échec de la prise de greffe) dans votre organisme, le médecin pourrait vous donner une perfusion de vos propres cellules souches sanguines d'origine qui ont été recueillies et conservées avant le début du traitement (voir également la rubrique 3 intitulée Comment Zynteglo est administré).

Après avoir reçu Zynteglo, il se peut que vous ayez un faible nombre de plaquettes dans le sang. Cela signifie que votre sang n'est peut-être pas en mesure de coaguler normalement et vous pourriez être sujet(te) à des saignements. Vous devez consulter un médecin si :

- vous vous cognez la tête ou si vous vous blessez à la tête
- les symptômes qui pourraient être causés par un saignement interne, comme des douleurs inhabituelles au dos ou au ventre, ou des maux de tête sévères
- vous avez des ecchymoses ou saignements anormaux (comme des ecchymoses sans blessure, la présence de sang dans les urines, les selles, le vomi ou les crachats).

Votre médecin vous en informera lorsque votre numération plaquettaire sera revenue à la normale.

Autres médicaments et Zynteglo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous ne devez pas prendre d'hydroxyurée (médicament pour les affections du sang) ni de médicaments pour l'infection par le VIH à compter d'au moins un mois avant la mobilisation et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Zytteglo (voir également la rubrique 3 intitulée Comment Zytteglo est administré).

Vous devez arrêter de prendre les médicaments pour éliminer le fer de votre organisme (appelés agents de chélation : déféroxamine, défériprone et/ou déférasirox) 7 jours avant de commencer la chimiothérapie avant la perfusion de Zytteglo (voir rubrique 3 intitulée Comment Zytteglo est administré). Votre médecin vous indiquera si et quand vous devez commencer à prendre ces médicaments après la perfusion de Zytteglo.

Adressez-vous à votre médecin si vous avez besoin d'être vacciné.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme, vous ferez un test de grossesse avant de commencer la mobilisation, avant de recevoir la chimiothérapie et avant le traitement par Zytteglo afin de confirmer que vous n'êtes pas enceinte.

Les femmes en mesure de débiter une grossesse et les hommes en mesure de concevoir un enfant doivent commencer à utiliser une méthode de contraception fiable avant que leurs cellules souches sanguines soient prélevées et poursuivre l'utilisation jusqu'à au moins 6 mois après avoir reçu Zytteglo. Les moyens de contraception fiables sont le dispositif intra-utérin ou l'association d'un contraceptif oral (la « pilule ») et du préservatif.

Le gène ajouté par Zytteglo ne sera pas transmis à vos enfants. Vos enfants auront toujours un risque d'hériter de votre gène bêta-globine d'origine.

Vous ne devez pas prendre Zytteglo si vous allaitez. On ignore si les composants de Zytteglo peuvent passer dans le lait maternel.

Il se peut que vous ne soyez plus en capacité de tomber enceinte ou de concevoir un enfant après avoir reçu le médicament de chimiothérapie. Si votre capacité à avoir des enfants vous préoccupe, vous devez en discuter avec votre médecin avant le traitement. Les options peuvent être de fournir du matériel biologique reproducteur à conserver dans une banque de tissu, pour l'utiliser ultérieurement. Pour les hommes, cela peut être du sperme ou du tissu testiculaire. Pour les femmes, il peut s'agir des ovocytes (ovules) ou de tissu ovarien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zytteglo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Teneur en sodium

Ce médicament contient entre 391 et 1 564 mg de sodium (composant principal du sel de table/de cuisine) dans chaque dose. Cela équivaut entre 20 et 78 % de l'apport nutritionnel quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

3. Comment Zytteglo est administré

Zytteglo est administré par goutte à goutte (perfusion) dans une veine. Il peut uniquement être administré dans un hôpital spécialisé par des médecins expérimentés dans le traitement des patients atteints de TDT, la réalisation de greffe de moelle osseuse et l'utilisation de médicaments de thérapie génique.

Zynteglo peut être administré uniquement si le nombre d'un certain type de cellules souches prélevées dans votre sang (les cellules souches CD34⁺) est suffisant. Environ 2 mois avant le traitement par Zynteglo, vous prendrez un médicament pour la mobilisation, qui déplacera vos cellules souches sanguines depuis votre moelle osseuse jusque dans la circulation sanguine. Les cellules souches peuvent alors être prélevées par une machine qui sépare les composants sanguins (machine d'aphérèse). Le prélèvement peut durer plus d'1 jour pour obtenir suffisamment de cellules souches sanguines pour fabriquer Zynteglo et aussi conserver une réserve de cellules au cas où Zynteglo ne pourrait pas être administré ou ne fonctionnerait pas.

À quel moment	Que se passe-t-il	Pourquoi
Environ 2 mois avant la perfusion de Zynteglo	Le médicament de mobilisation est administré	Pour déplacer les cellules souches sanguines de la moelle osseuse vers la circulation sanguine.
Environ 2 mois avant la perfusion de Zynteglo	Les cellules souches sanguines sont prélevées	Pour fabriquer Zynteglo et pour servir de cellules de remplacement, si nécessaire.
Au moins 6 jours avant la perfusion de Zynteglo	un médicament de chimiothérapie est administré pendant 4 jours, à l'hôpital	Pour préparer votre moelle osseuse au traitement par Zynteglo.
Début du traitement par Zynteglo	Zynteglo est administré par goutte à goutte (perfusion) dans une veine (voie intraveineuse). Cela se fera à l'hôpital et durera moins de 30 minutes pour chaque poche de perfusion. Le nombre de poche à perfuser sera variable en fonction du patient.	Pour ajouter à votre moelle osseuse des cellules souches sanguines contenant des copies fonctionnelles de bêta-globine.
Après la perfusion de Zynteglo	Vous resterez à l'hôpital pendant environ 3 à 6 semaines	Pour récupérer et rester en observation jusqu'à ce que votre médecin estime qu'il n'y a pas de risque à ce que vous sortiez de l'hôpital.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables observés dans les études cliniques sur Zynteglo sont liés à la mobilisation et au prélèvement des cellules souches sanguines ou au médicament de chimiothérapie utilisé pour préparer votre moelle osseuse au traitement par Zynteglo.

Vous devez vous entretenir avec votre médecin des possibles effets indésirables dus aux médicaments de mobilisation et au médicament de chimiothérapie. Vous devez également lire la notice de ces médicaments.

Mobilisation et prélèvement des cellules souches sanguines

La plupart de ces effets indésirables surviennent durant la mobilisation et le prélèvement des cellules souches sanguines ou dans les quelques jours qui suivent, mais ils peuvent également survenir plus tard. Informez immédiatement votre médecin si les effets indésirables deviennent sévères ou graves.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- faible taux de plaquettes dans le sang, ce qui peut diminuer la capacité de coagulation du sang

- douleur osseuse
- engourdissement et douleur dans les mains et les pieds
- envie de vomir (nausées)
- maux de tête
- faible taux de calcium dans le sang

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement
- faible taux d'oxygène dans le sang
- tension artérielle basse
- douleurs abdominales
- douleur au dos
- douleurs osseuses ou musculaires
- gêne ou douleur thoracique
- autre douleur
- agitation
- examens sanguins anormaux (diminution des taux de magnésium et potassium, excès de citrate, ou augmentation du nombre de globules blancs)
- rythme cardiaque anormal
- ecchymose, saignement ou douleur au site du cathéter ou d'injection
- réaction au site d'injection
- ecchymose
- étourdissements, fatigue
- gêne au niveau de la tête
- transpiration excessive
- syndrome grippal
- gonflement des lèvres
- picotements ou engourdissement des mains, des pieds ou de la bouche
- fièvre
- éruption cutanée
- augmentation du volume de la rate, pouvant entraîner des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou l'épaule droite
- vomissements

Médicament de chimiothérapie

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après avoir reçu le médicament de chimiothérapie. Ils surviennent généralement au cours des premiers jours et des premières semaines après avoir reçu le médicament de chimiothérapie, mais ils peuvent également survenir beaucoup plus tard.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, sous les côtes, jaunissement des yeux ou de la peau, prise de poids soudaine, gonflement des bras, des jambes et de l'abdomen, et difficultés à respirer. Ceux-ci peuvent être des signes d'une affection hépatique grave, appelée maladie veino-occlusive.
- Saignement prolongé ou saignement sans blessure, comme des saignements de nez, un saignement des gencives ou des saignements vaginaux.

Autres effets indésirables possibles

Informez immédiatement votre médecin si les effets indésirables deviennent sévères ou graves.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- faible taux de globules rouges et blancs, parfois accompagné de fièvre

- augmentation de certaines enzymes dans le sang, ce qui peut indiquer un problème de foie
- faible taux de plaquettes dans le sang, ce qui peut diminuer la capacité de coagulation du sang
- chute ou éclaircissement inhabituels des cheveux
- douleurs à l'estomac, maux de ventre, constipation, diarrhée
- Se sentir malade (nausées) ou être malade (vomissements)
- fièvre
- endolorissement de la bouche
- inflammation de la gorge
- modifications des valeurs de la chimie du sang, ce qui peut indiquer de faibles taux de calcium, potassium, magnésium, sodium, phosphate, une diminution des taux de protéine ou d'albumine
- taches brunes sur la peau
- endolorissement de la zone du rectum
- troubles du sommeil
- perte d'appétit
- maux de tête
- fatigue
- démangeaisons de la peau

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- réponse inflammatoire à une infection avec faible nombre de globules blancs, peut engager le pronostic vital
- infections pouvant provoquer une sensation de chaleur, frissons ou transpiration
- gonflement de l'abdomen
- gonflement du foie
- difficultés à respirer
- douleurs abdominales
- saignement ou ecchymose
- présence de sang dans les urines
- petite déchirure du tissu qui tapisse l'anus
- étourdissements, sensation de perte d'équilibre ou de tête qui tourne
- anxiété
- test positif pour aspergillose (maladie pulmonaire provoquée par un champignon)
- changements et anomalies du rythme cardiaque
- douleurs dans le dos, les os, la peau, les membres, l'anus ou les muscles
- brûlures d'estomac
- inflammation de la vésicule biliaire
- calculs biliaires
- toux
- altérations du goût
- difficultés à déglutir
- gonflement du visage
- sensation de froid
- excès d'eau dans l'organisme
- inflammation ou infection des follicules pileux
- diminution de la vitesse d'expiration
- maux d'estomac avec nausées et vomissements
- inflammation du tube digestif
- maladie des gencives
- hémorroïdes
- hoquets
- tension artérielle basse
- température corporelle basse
- faible taux d'oxygène dans le sang
- jaunissement de la peau et des yeux

- douleur au niveau du larynx (cordes vocales)
- manque d'énergie
- irritation et gonflement de la muqueuse qui tapisse le tube digestif, de la bouche jusqu'à l'anus
- menstruations irrégulières
- perte de la fonction des ovaires
- ménopause prématurée
- taches sur la peau dues à des saignements sous la peau
- peau décolorée, marbrée, plus foncée ou plus claire que d'habitude
- présence de liquide dans ou autour des poumons
- sécheresse, démangeaisons de la peau
- sécheresse des lèvres
- éruption cutanée avec lésions, parfois purulentes
- lésions cutanées enflammées
- abrasion/desquamation de la peau
- trouble des glandes sudoripares
- réaction à la transfusion
- perte de poids
- résultats anormaux aux examens du foie
- augmentation de la concentration en hémoglobine dans les cellules
- diminution des taux sanguins de magnésium, de calcium, de potassium, de phosphate, d'albumine et de sodium
- excès d'acide dans le corps, qui n'est pas éliminé par les reins
- augmentation ou diminution du nombre de globules blancs
- faible nombre de globules rouges immatures (pas entièrement développés)
- augmentation ou diminution des protéines dans le sang
- augmentation des hormones féminines
- diminution du taux de testostérone

Zynteglo

La plupart de ces effets indésirables surviennent pendant le traitement par Zynteglo ou dans les quelques jours qui suivent, mais ils peuvent également survenir plus tard. Informez immédiatement votre médecin si les effets indésirables deviennent sévères ou graves.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible taux de plaquettes dans le sang, ce qui peut diminuer la capacité de coagulation du sang
- essoufflement
- douleur thoracique d'origine non cardiaque
- maux d'estomac
- bouffées de chaleur (rougeur et chaleur de la peau)
- douleur dans les jambes

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zynteglo

Ces informations sont destinées aux médecins uniquement.

Ce médicament étant administré par un médecin qualifié, celui-ci sera responsable de la conservation appropriée du médicament avant et pendant son utilisation, ainsi que de son élimination.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du/des emballage(s) extérieur(s) et de la/des poche(s) de perfusion.

À conserver à une température ≤ -140 °C jusqu'à un an. Ne pas décongeler le produit tant qu'il n'est pas prêt à être utilisé. Une fois décongelé, conserver à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) et utiliser dans les 4 heures.

Ce médicament contient des cellules sanguines génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux recommandations locales en matière de biosécurité.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zynteglo

- La substance active de Zynteglo se compose de vos propres cellules souches sanguines, qui contiennent des copies fonctionnelles du gène bêta-globine qui peuvent être mesurées dans votre sang. La concentration est de 1,2 à 20×10^6 cellules CD34⁺ (cellules souches sanguines) par millilitre.
- Les autres composants sont une solution utilisée pour conserver les cellules congelées et du chlorure de sodium. Voir rubrique 2, Teneur en sodium.

Comment se présente Zynteglo et contenu de l'emballage extérieur

Zynteglo est une dispersion de cellules, transparente à légèrement trouble, incolore à jaune ou rose, qui est fournie dans une ou plusieurs poches de perfusion transparentes, chacune emballée dans une pochette transparente à l'intérieur d'un récipient métallique fermé.

Votre nom et votre date de naissance, ainsi que des informations codées permettant de vous identifier comme étant le patient, sont imprimés sur chaque poche de perfusion et chaque récipient métallique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

bluebird bio (Pays-Bas) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Pays-Bas
medinfo@bluebirdbio.com

Fabricant

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH
Tél. : +49 (0) 893 803 7456 (0890 181 0702)

France

Bluebird bio (France) SAS
Tél. : +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Pays-Bas) B.V.
Tél/Tel/Тел/Тlf/Τηλ/Σίμι/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.
Tél. : +39 029 475 9755 (0800 728 026)

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél. : +31 (0) 303 100 450

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited
Tél. : +44 (0) 207 660 0754
(0800-069-8046)

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'Etat Membre (lien)}.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Zynteglo est envoyé du site de fabrication au lieu de stockage du centre de perfusion dans un conteneur pour cryoconservation, qui peut contenir plusieurs cassettes métalliques destinés à un seul patient. Chaque cassette métallique contient une poche de perfusion de Zynteglo. Un patient peut nécessiter plusieurs poches de perfusion. La/les poche(s) de perfusion doivent être conservées à l'intérieur de la/des cassette(s) métallique(s) jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être décongelées et utilisées.

Assurez-vous que Zynteglo est imprimé sur la/les poche(s) de perfusion. Assurez-vous que l'identité du patient à traiter correspond bien aux renseignements uniques du patient indiqués sur la/les poche(s) de perfusion et la/les cassette(s) métallique(s) avant la perfusion. Comptez toutes les poches de perfusion et assurez-vous qu'aucune poche de Zynteglo n'a dépassé la date de péremption à l'aide de la fiche d'information du lot jointe.

Avant la décongélation et la perfusion, inspecter chaque poche de perfusion pour s'assurer de son intégrité. Si une poche de perfusion est abîmée, suivre les procédures locales en matière de biosécurité et contacter bluebird bio immédiatement.

Zynteglo est destiné exclusivement à un usage autologue.

Après avoir soigneusement retiré le récipient métallique extérieur, décongeler chaque poche de perfusion à 37 °C au bain-marie ou dans un bain sec pendant environ 2 à 4 minutes. Ne pas aller au-delà de la décongélation du médicament. Ne pas laisser le médicament sans surveillance et ne pas immerger les ports de perfusion en cas de décongélation au bain-marie. Après décongélation, mélanger le médicament en massant délicatement la poche de perfusion jusqu'à ce que tout le contenu soit homogène. Exposer le port stérile de la poche de perfusion en décachetant la languette de protection qui recouvre le port. Accéder à la poche de perfusion et perfuser conformément aux procédures standards de l'établissement pour l'administration des produits de thérapie cellulaire. Ne pas utiliser de filtre sanguin intégré ou une pompe à perfusion. Ne pas prélever, altérer ou irradier le médicament.

Administrer chaque poche de perfusion par perfusion intraveineuse pendant moins de 30 minutes. Si plusieurs poches de perfusion sont fournies, administrer intégralement chaque poche de perfusion avant de passer à la décongélation et à la perfusion de la poche suivante.

Zynteglo ne doit pas être recongelé. Perfuser dès que possible et pas plus de 4 heures après décongélation.

Rincer toutes les poches de perfusion de Zynteglo restantes et toute tubulure associée, avec au moins 50 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % afin de s'assurer que le plus grand nombre possible de cellules soient perfusées au patient.

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les procédures locales en matière de biosécurité pour ces produits doivent être suivies.

Les professionnels de santé qui manipulent Zynteglo doivent prendre les précautions habituelles (port de gants, de vêtements et des lunettes de protection) afin d'éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Zynteglo doivent être décontaminés avec un désinfectant viricide, conformément aux instructions du fabricant. Les procédures locales en matière de biosécurité doivent être suivies pour les médicaments non utilisés ou les déchets.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE ET PRESENTEES PAR L'AGENCE
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.