

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml dispersione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) è una popolazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ geneticamente modificate che contiene cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cells*, HSC) trasdotte con un vettore lentivirale (LVV) che codifica per il gene della $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -globina.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Il prodotto finito è composto da una o più sacche per infusione contenenti una dispersione di 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml sospese in una soluzione crioconservante. Ogni sacca per infusione contiene circa 20 ml di Zynteglo.

Le informazioni quantitative riguardanti la concentrazione, le cellule CD34⁺ e la dose per il medicinale sono fornite nel Foglio Illustrativo del Lotto. Il Foglio Illustrativo del Lotto è incluso all'interno del coperchio del criocontenitore per il trasporto di Zynteglo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni dose contiene 391-1564 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Una dispersione da limpida a leggermente torbida, da incolore a gialla o rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zynteglo è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cells*, HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA)-compatibile (vedi paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zynteglo deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato, da uno o più medici con esperienza nel trapianto di HSC e nel trattamento di pazienti con TDT.

Per i pazienti è previsto l'arruolamento in un registro attraverso il quale saranno seguiti al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Zynteglo.

Posologia

La dose minima raccomandata di Zynteglo è di $5,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg. In studi clinici sono state somministrate dosi fino a 20×10^6 cellule CD34⁺/kg. La dose minima raccomandata è la stessa per adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni.

Zynteglo è per uso autologo (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato una sola volta.

Mobilizzazione e aferesi

I pazienti devono essere sottoposti a mobilizzazione delle HSC seguita da aferesi per ottenere cellule staminali CD34⁺ da utilizzare per la produzione del medicinale (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime di mobilizzazione usato negli studi clinici).

Il numero minimo target di cellule CD34⁺ da prelevare è di 12×10^6 cellule CD34⁺/kg. Se la dose minima di Zynteglo di $5,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg non è raggiunta dopo la produzione iniziale del medicinale, il paziente può essere sottoposto a uno o più cicli aggiuntivi di mobilizzazione ed aferesi, separati da almeno 14 giorni, al fine di ottenere più cellule per produzione supplementare.

È necessario un prelievo di back-up di cellule staminali CD34⁺ $\geq 1,5 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg (se raccolte per aferesi) o di un numero totale di cellule nucleate (*total nucleated cells*, TNC) $> 1,0 \times 10^8$ /kg (se raccolte da prelievo di midollo osseo). Queste cellule devono essere prelevate dal paziente ed essere criopreservate prima del condizionamento mieloablativo e dell'infusione con Zynteglo. Il prelievo di back-up potrebbe essere necessario per il trattamento di salvataggio in caso di: 1) compromissione di Zynteglo dopo l'inizio del condizionamento mieloablativo e prima dell'infusione di Zynteglo, 2) fallimento dell'attecchimento primario, o 3) perdita dell'attecchimento dopo l'infusione con Zynteglo. (vedere paragrafo 4.4).

Condizionamento pre-trattamento

Il medico curante deve confermare che il trapianto di HSC sia appropriato per il paziente prima che il condizionamento mieloablativo sia iniziato (vedere paragrafo 4.4).

Prima dell'infusione di Zynteglo deve essere somministrato il condizionamento mieloablativo completo (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime mieloablativo usato negli studi clinici). Si raccomanda che i pazienti mantengano un livello di emoglobina (Hb) ≥ 11 g/dl per almeno 30 giorni prima della mobilizzazione e durante il condizionamento mieloablativo. La chelazione del ferro deve essere interrotta almeno 7 giorni prima del condizionamento mieloablativo. Si raccomanda la profilassi per la malattia veno-occlusiva epatica (VOD). È necessario prendere in considerazione una profilassi per le convulsioni (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime di profilassi usato negli studi clinici).

Il condizionamento mieloablativo non deve essere iniziato finché il set completo della/e sacca/sacche per infusione che costituisce la dose di Zynteglo non sia stato ricevuto e conservato presso il sito di somministrazione e la disponibilità del prelievo di back-up non sia confermata.

Somministrazione di Zynteglo

Si vedano il “Modo di somministrazione” di seguito ed il paragrafo 6.6 per i dettagli sulla somministrazione e sulla manipolazione di Zynteglo.

Dopo la somministrazione di Zynteglo

Eventuali prodotti ematici richiesti entro i primi 3 mesi dopo l’infusione di Zynteglo devono essere irradiati.

Il riavvio della chelazione del ferro dopo l’infusione di Zynteglo può essere necessario e deve essere basato sulla pratica clinica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). La flebotomia può essere utilizzata in sostituzione della chelazione del ferro, quando opportuno.

Popolazioni speciali

Anziani

Zynteglo non è stato studiato in pazienti di età > 65 anni. Il trapianto di HSC deve essere appropriato per un paziente con TDT che debba essere trattato con Zynteglo (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Zynteglo non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale. I pazienti devono essere valutati per l’insufficienza renale definita come clearance della creatinina ≤ 70 ml/min/1,73 m² per garantire che il trapianto HSC sia appropriato. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza epatica

Zynteglo non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti devono essere valutati per l’insufficienza epatica per garantire che il trapianto di HSC sia appropriato (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l’efficacia di Zynteglo nei bambini di età < 12 anni non sono state ancora stabilite.

Pazienti sieropositivi per il virus dell’immunodeficienza umana (HIV) o per il virus linfotropo delle cellule T (HTLV)

Zynteglo non è stato studiato in pazienti con HIV-1, HIV-2, HTLV-1 o HTLV-2. È necessario un test sierologico negativo all’HIV per assicurare l’accettazione del materiale di aferesi per la produzione di Zynteglo. Materiale di aferesi proveniente da pazienti con un test positivo all’HIV non sarà accettato per la produzione di Zynteglo.

Modo di somministrazione

Zynteglo è per solo uso endovenoso (vedere paragrafo 6.6 per tutti i dettagli sul processo di somministrazione).

Dopo il completamento del ciclo di 4 giorni di condizionamento mieloablativo deve esserci un minimo di 48 ore di *washout* prima dell’infusione di Zynteglo.

Prima dell’infusione, deve essere confermato che l’identità del paziente corrisponda all’informazione univoca del paziente sulla/e sacca/sacche per infusione di Zynteglo. Il numero totale delle sacche per

infusione da somministrare deve anche essere confermato con il Foglio Illustrativo del Lotto (vedere paragrafo 4.4).

L'infusione di Zynteglo deve essere completata non appena possibile e non più di 4 ore dopo lo scongelamento. Ogni sacca per infusione deve essere somministrata in meno di 30 minuti. Nel caso in cui sia fornita più di una sacca per infusione, devono essere somministrate tutte le sacche. Deve essere infuso l'intero volume di ciascuna sacca per infusione.

Dopo l'infusione di Zynteglo devono essere seguite le procedure standard per la gestione del paziente dopo il trapianto di HSC.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Precedente trattamento con terapia genica a base di HSC.

Devono essere considerate le controindicazioni per gli agenti di mobilizzazione e per l'agente di condizionamento mieloablativo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità relativi ai prodotti medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Per garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nominativo del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni.

Devono essere considerate le avvertenze e le precauzioni per gli agenti di mobilizzazione e per l'agente di condizionamento mieloablativo.

I pazienti trattati con Zynteglo non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per trapianto in futuro. Questa informazione è riportata nella Scheda di allerta per il paziente che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Zynteglo è destinato esclusivamente ad un uso autologo e non deve essere somministrato ad altri pazienti. Confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche di identificazione del paziente sulla/e sacca/he per infusione di Zynteglo e sulla/e cassetta/e metallica/he. Non infondere Zynteglo se i dati riportati sull'etichetta specifica per il paziente apposta sulla/e sacca/he per infusione o sulla/e cassetta/e metallica/he non corrispondono a quelli del destinatario della terapia.

Rischi associati a TDT e sovraccarico di ferro

I pazienti con TDT manifestano un sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni croniche di globuli rossi (RBC) che può portare a danni d'organo. Il trapianto di HSC con condizionamento mieloablativo non è appropriato per pazienti con TDT che abbiano evidenza di livelli marcatamente elevati di ferro nel cuore, ovvero pazienti con T2* cardiaca < 10 msec tramite risonanza magnetica per immagini (RMI). Prima del condizionamento mieloablativo deve essere eseguita una RMI del fegato su tutti i pazienti. Si raccomanda che i pazienti con risultati della RMI che dimostrino un contenuto di ferro epatico ≥ 15 mg/g siano sottoposti a biopsia epatica per ulteriore valutazione. Se la biopsia epatica dimostra

fibrosi a ponte, cirrosi o epatite attiva, il trapianto di HSC con condizionamento mieloablattivo non è appropriato.

Rischio di oncogenesi inserzionale

Non è stato riportato alcun caso di mielodisplasia, leucemia o linfoma negli studi clinici con Zynteglo in pazienti con TDT. Non vi sono segnalazioni di mutagenesi inserzionale LVV-mediata con conseguente oncogenesi dopo il trattamento con Zynteglo. Tuttavia, esiste un rischio teorico di mielodisplasia, leucemia o linfoma a seguito del trattamento con Zynteglo.

I pazienti devono essere monitorati almeno su base annuale per mielodisplasia, leucemia o linfoma (includendo un emocromo completo) per 15 anni dopo il trattamento con Zynteglo. Nel caso venissero rilevati mielodisplasia, leucemia o linfoma in qualsiasi paziente che abbia ricevuto Zynteglo, dovranno essere prelevati campioni di sangue per le analisi dei siti di integrazione.

Test sierologico

Tutti i pazienti devono essere testati per HIV-1/2 prima della mobilizzazione e dell'afèresi per garantire l'accettabilità del materiale di afèresi per la produzione di Zynteglo (vedere paragrafo 4.2).

Interferenza con il test per HIV

È importante notare che i pazienti che hanno ricevuto Zynteglo possono risultare positivi al test della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per HIV a causa dell'inserzione del provirus LVV, dando come risultato una falsa positività al test per l'HIV. Pertanto, i pazienti che hanno ricevuto Zynteglo non devono essere sottoposti a screening per infezione da HIV utilizzando un saggio basato su PCR.

Fallimento dell'attecchimento misurato come attecchimento dei neutrofili

Il trattamento con Zynteglo prevede l'infusione e l'attecchimento di HSC CD34+ che sono state geneticamente modificate *ex vivo* con un LVV. Negli studi clinici, nessun paziente ha manifestato fallimento di attecchimento di midollo osseo, misurato come attecchimento dei neutrofili (N=45). L'attecchimento dei neutrofili si è verificato in mediana (min, max) il Giorno 21,0 (13, 38) dopo l'infusione del medicinale. Il fallimento di attecchimento dei neutrofili è un rischio a breve termine ma potenzialmente severo, definito come l'impossibilità a ottenere consecutivamente 3 conte assolute dei neutrofili (ANC) ≥ 500 cellule/ μ l ottenute in giorni diversi a partire dal Giorno 43 dopo l'infusione di Zynteglo. I pazienti che manifestano fallimento dell'attecchimento dei neutrofili devono ricevere il trattamento di salvataggio con il prelievo di back-up (vedere paragrafo 4.2).

Attecchimento ritardato delle piastrine

L'attecchimento delle piastrine è definito come 3 valori consecutivi delle piastrine $\geq 20 \times 10^9/L$ ottenuti in giorni differenti dopo l'infusione di Zynteglo, senza trasfusioni di piastrine somministrate per i 7 giorni immediatamente precedenti e durante il periodo di valutazione. I pazienti con TDT trattati con Zynteglo che hanno raggiunto l'attecchimento delle piastrine hanno avuto una mediana (min, max) di attecchimento delle piastrine il Giorno 42,0 (19, 191) nelle sperimentazioni cliniche (N=45). Non è stata osservata alcuna correlazione tra l'incidenza di sanguinamento e l'attecchimento ritardato delle piastrine. I pazienti devono essere informati del rischio di sanguinamento fino al raggiungimento del recupero piastrinico. I pazienti devono essere monitorati per la trombocitopenia e il sanguinamento in base alle linee guida standard. Le conte piastriniche devono essere monitorate secondo un parere medico fino al raggiungimento dell'attecchimento e del recupero piastrinico. La

determinazione della conta delle cellule ematiche e di altri esami appropriati deve essere prontamente considerata ogni volta che si presentino sintomi clinici suggestivi di sanguinamento.

Utilizzo di antiretrovirali e idrossiurea

I pazienti non devono assumere farmaci antiretrovirali o idrossiurea da almeno un mese prima della mobilizzazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Zynteglo (vedere paragrafo 4.5). Se un paziente necessita di antiretrovirali per la profilassi dell'HIV, il trattamento con Zynteglo, comprese la mobilizzazione e l'afèresi delle cellule CD34⁺ mediante l'infusione di Zynteglo, deve essere rimandato fino all'esclusione sicura di un'infezione da HIV in base alle linee guida locali sui test per l'HIV.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 391-1564 mg di sodio per dose, equivalenti al 20--78% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS pari a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali o idrossiurea da almeno un mese prima della mobilizzazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Zynteglo (vedere paragrafo 4.4).

Devono essere tenute in considerazione le interazioni farmacologiche tra i chelanti del ferro e l'agente per il condizionamento mieloablato. I chelanti del ferro devono essere interrotti 7 giorni prima dell'inizio del condizionamento. Per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con i substrati del CYP3A deve essere consultato il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del chelante del ferro e dell'agente per il condizionamento mieloablato.

Alcuni chelanti del ferro sono mielosoppressivi. Dopo l'infusione di Zynteglo, è necessario evitare l'uso di questi chelanti del ferro per 6 mesi. Se la chelazione del ferro fosse necessaria, considerare la somministrazione di chelanti del ferro non mielosoppressivi (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica. Non si prevede che Zynteglo possa interagire con il sistema epatico di enzimi della famiglia del citocromo P-450 o con trasportatori del farmaco.

Non vi è esperienza clinica con l'utilizzo di agenti stimolanti l'eritropoiesi in pazienti trattati con Zynteglo.

Non è stata studiata la sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Zynteglo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Non vi sono dati di esposizione sufficienti per fornire una raccomandazione precisa sulla durata della contraccezione dopo il trattamento con Zynteglo. Le donne in età fertile e gli uomini in grado di procreare devono utilizzare un metodo di contraccezione affidabile (dispositivo intrauterino o combinazione di farmaci ormonali e barriera contraccettiva) dall'inizio della mobilizzazione per almeno 6 mesi dopo la somministrazione di Zynteglo. Consultare l'RCP dell'agente per il condizionamento mieloablato per informazioni sulla necessità di contraccezione efficace in pazienti che si sottopongono al condizionamento.

Gravidanza

Prima di iniziare la mobilizzazione, un test di gravidanza su siero deve essere confermato negativo e riconfermato prima delle procedure di condizionamento e prima della somministrazione del medicinale.

Non sono disponibili dati clinici di esposizione in gravidanza.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di sviluppo con Zynteglo. Zynteglo non deve essere usato durante la gravidanza a causa del condizionamento mieloablativo (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se le cellule traspresse di Zynteglo abbiano il potenziale di essere trasferite in utero a un feto.

Non vi è alcuna opportunità per la trasmissione della linea germinale del gene della β^{A-T87Q} globina in seguito a trattamento con Zynteglo, pertanto la probabilità che la prole abbia espressione somatica generale del gene della β^{A-T87Q} globina è considerata trascurabile.

Allattamento

Non è noto se Zynteglo sia escreto nel latte materno. Non è stato studiato l'effetto sui bambini allattati con latte materno quando Zynteglo viene somministrato alle madri.

Zynteglo non deve essere somministrato a donne che stanno allattando al seno.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di Zynteglo sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

Sono disponibili dati sul rischio di infertilità con condizionamento mieloablativo. Si consiglia pertanto di criopreservare sperma o ovuli prima del trattamento, se possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zynteglo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Deve essere considerato l'effetto degli agenti di mobilizzazione e dell'agente per il condizionamento mieloablativo sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Zynteglo è stata valutata in 45 pazienti con TDT. L'unica reazione avversa grave attribuita a Zynteglo è stata la trombocitopenia (2,2%). Data la ridotta popolazione di pazienti e la dimensione delle coorti, le reazioni avverse nella tabella di seguito non forniscono una visione completa della natura e della frequenza di questi eventi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza, secondo MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), e comune (da

≥ 1/100 a < 1/10). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Le Tabelle 1, 2 e 3 sono elenchi delle reazioni avverse attribuite alla mobilizzazione/afesi, al condizionamento mieloablativo e a Zynteglo, rispettivamente, manifestate da pazienti con TDT in studi clinici con Zynteglo.

Tabella 1 Le reazioni avverse attribuite alla mobilizzazione/afesi

Classificazione per sistemi e organi (<i>System organ class, SOC</i>)	Molto comune (≥10%)	Comune (≥1% - <10%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Splenomegalia, Leucocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipocalcemia	Ipocaliemia, Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici		Agitazione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, Neuropatia sensitiva periferica	Capogiro, Fastidio al capo, Parestesia
Patologie cardiache		Flutter cardiaco
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Ipossia, Epistassi,
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, tumefazione del labbro, Dolore addominale, Dolore addominale superiore, Parestesia orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Dolore dorsale, Fastidio muscoloscheletrico
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, Malattia simil-influenzale, Fastidio toracico, Dolore toracico, Reazione in sede di iniezione, Emorragia in sede di catetere, Livido in sede di catetere, Livido in sede di iniezione, Stanchezza, Dolore toracico non cardiaco, Dolore in sede di catetere, Dolore in sede di iniezione, Dolore in sede di puntura, Dolore
Esami diagnostici		Magnesio ematico diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Tossicità da citrato, Contusione, Dolore procedurale

Tabella 2 Le reazioni avverse attribuite al condizionamento mieloablativo

SOC	Molto comune (≥10%)	Comune (≥1% - <10%)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi neutropenica, Infezioni sistemiche, Infezioni da stafilococco, Polmonite, Infezioni del basso tratto respiratorio, Infezioni del tratto urinario, Infezioni delle mucose, Cellulite, Infezioni vaginali, Esantema pustoloso, Follicolite, Gengivite, Candidosi vulvovaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile, Neutropenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia	Linfopenia, Leucocitosi, Conta dei monociti diminuita, Neutrofilia, Concentrazione emoglobinica cellulare media aumentata
Patologie endocrine		Ipogonadismo primario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Calo di appetito	Ipocalcemia, Ipocaliemia, Acidosi metabolica, Sovraccarico di liquidi, Ritenzione di liquidi, Ipomagnesiemia, Iponatremia, Iposfosfatemia, Iperfosfatemia
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, Letargia, Disgeusia, Ageusia, Disturbi della memoria
Patologie dell'occhio		Emorragia congiuntivale
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini
Patologie cardiache		Scompenso cardiaco congestizio, Fibrillazione atriale
Patologie vascolari		Ipotensione, ematoma, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi, Infiammazione faringea	Ipossia, Massa polmonare, Dispnea, Versamento pleurico, Rantoli, Sindrome delle vie aeree superiori con tosse, Tosse, Dolore della laringe, Singhiozzo, Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stomatite, Vomito, Nausea, Diarrea, Sanguinamento gengivale, Costipazione, Dolore addominale, Infiammazione anale	Emorragia anale, Gastrite, Infiammazione gastrointestinale, Distensione addominale, Dolore addominale superiore, Ragade anale, Dispepsia, Disfagia, Esofagite, Emorroidi, Proctalgia, Labbra secche

Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica, Alanina aminotransferasi aumentata, Aspartato amino transferasi aumentato, bilirubinemia aumentata	Colecistite, Colelitiasi, Epatomegalia, Ittero, transaminasi aumentate, Gamma glutamil transferasi aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, Prurito, Iperpigmentazione della pelle	Petecchie, Ecchimosi, Dolore della pelle, Porpora palpabile, Disturbi della pigmentazione, Prurito generalizzato, Porpora, Disturbo delle ghiandole sudoripare, Orticaria, Cute secca, Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore osseo, Mialgia, Dolore a un arto, Dolore dorsale
Patologie renali e urinarie		Ematuria, Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia vaginale	Insufficienza ovarica, Mestruazioni irregolari, Menopausa precoce, Ormone follicolo-stimolante ematico aumentato, Testosterone ematico diminuito
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, Stanchezza, Infiammazione delle mucose	Edema della faccia, Ipotermia, Sensazione di freddo, Dolore, Xerosi
Esami diagnostici		Proteina C reattiva aumentata, Test per Aspergillus positivo, Potassio ematico diminuito, Peso diminuito, Fosfatasi alcalina ematica diminuita, Magnesio ematico diminuito, Flusso espiratorio forzato diminuito, Proteine totali diminuite, Albumina ematica diminuita, Conta reticulocitaria diminuita, Percentuale reticulocitaria diminuita
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione, Abrasione cutanea

Tabella 3 Le reazioni avverse attribuite a Zynteglo

SOC	Molto comune (≥10%)	Comune (≥1% - <10%)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia
Patologie vascolari		Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico non cardiaco

Descrizione delle reazioni avverse selezionate*Sanguinamento*

Il sanguinamento è una potenziale complicanza della trombocitopenia conseguente al condizionamento mieloablattivo e al trattamento con Zynteglo. La maggior parte di tutti gli eventi di sanguinamento segnalati non è stata grave. Esiste un rischio di sanguinamento prima dell'attecchimento delle piastrine che può continuare dopo l'attecchimento piastrinico in pazienti che hanno continuato a manifestare trombocitopenia.

In seguito all'attecchimento delle piastrine, tutti i pazienti hanno mantenuto livelli di piastrine $\geq 20 \times 10^9/l$. I tempi mediani (min, max) di conte piastriniche non supportate da trasfusioni $\geq 50 \times 10^9/l$ e $\geq 100 \times 10^9/l$ sono stati di 51 (20, 268) giorni (N=45) e 63,5 (20, 1231) giorni (N=42), rispettivamente (vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e sulla gestione delle piastrine).

Malattia veno-occlusiva epatica

Eventi gravi di malattia veno-occlusiva (*veno-occlusive disease*, VOD) epatica si sono verificati nell'11,1% dei pazienti in seguito a condizionamento mieloablattivo; l'80% di questi pazienti non ha ricevuto profilassi per la VOD. Tutti i pazienti che hanno manifestato la VOD hanno ricevuto un trattamento con defibrotide e hanno recuperato. I pazienti con TDT possono presentare un rischio aumentato di VOD in seguito al condizionamento mieloablattivo, rispetto ad altre popolazioni di pazienti.

Reazioni associate all'infusione di Zynteglo

La premedicazione delle reazioni all'infusione è stata gestita a discrezione del medico. Reazioni associate all'infusione di Zynteglo sono state osservate nel 13,3% dei pazienti e si sono verificate in corrispondenza del giorno stesso dell'infusione di Zynteglo. Tutte le reazioni sono scomparse e la maggior parte è stata lieve. Gli episodi hanno incluso dolore addominale, dispnea, vampate di calore e dolore toracico non cardiaco rispettivamente nell'11,1%, 2,2%, 2,2% e 2,2% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Secondo i dati disponibili, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono simili a quelli osservati negli adulti con l'eccezione di VOD e piressia che si sono verificate più frequentemente negli adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici relativamente al sovradosaggio di Zynteglo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti ematologici, codice ATC: B06AX02

Meccanismo d'azione

Zynteglo aggiunge copie funzionali di un gene modificato della β -globina all'interno delle HCS dei pazienti attraverso la trasduzione di cellule autologhe CD34⁺ con LVV BB305, in modo tale da correggere la causa genetica che sottende la malattia. In seguito all'infusione con Zynteglo, le HCS CD34⁺ trasdotte attecchiscono nel midollo osseo e si differenziano per produrre globuli rossi contenenti β^{A-T87Q} -globina biologicamente attiva (una proteina β -globinica modificata) che si combina con α -globina per produrre Hb funzionale contenente β^{A-T87Q} -globina (HbA^{T87Q}). La β^{A-T87Q} -globina può essere quantificata rispetto ad altre specie globiniche nel sangue periferico tramite cromatografia liquida ad alta prestazione. L'espressione della β^{A-T87Q} -globina è progettata per correggere lo squilibrio β/α -globinico nelle cellule eritroidi dei pazienti con TDT e ha il potenziale di aumentare l'Hb totale a livelli normali ed eliminare la dipendenza da trasfusioni croniche di RBC. In seguito ad un riuscito attecchimento e al raggiungimento dell'indipendenza dalla trasfusione, è atteso che gli effetti del prodotto perdurino per tutta la vita.

Effetti farmacodinamici

Tutti i pazienti con TDT con un genotipo non- β^0/β^0 che hanno ricevuto Zynteglo, con un follow-up di almeno 3 mesi, hanno prodotto HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). Per i pazienti con almeno 6 mesi di follow-up, HbA^{T87Q} generalmente è aumentata costantemente dopo l'infusione di Zynteglo e si è stabilizzata approssimativamente entro il Mese 6. A 6 mesi, i pazienti avevano una mediana (min, max) di HbA^{T87Q} pari a 4,901 (1,03, 9,59) g/dl negli studi di fase 1/2 (N=14, HGB-204 e HGB-205) e di 9,409 (3,35, 10,60) g/dl negli studi di fase 3 in corso (N=16, HGB-207 e HGB-212).

I livelli di HbA^{T87Q} sono rimasti generalmente stabili fino al Mese 24, con una mediana (min, max) di 6,444 (1,10, 10,13) g/dl negli studi di fase 1/2 completati (N=14, HGB-204 e HGB-205) e di 8,766 (0,89, 11,40) g/dl negli studi di fase 3 in corso (N=3, HGB-207). I livelli di HbA^{T87Q} hanno continuato a rimanere stabili all'ultimo follow-up fino al Mese 60, dimostrando un'integrazione stabile del gene della β^{A-T87Q} -globina nelle HSC a lungo termine (*long-term HSCs*) ed espressione stabile del gene della β^{A-T87Q} -globina nelle cellule della linea eritroide.

Efficacia clinica

L'efficacia è stata basata su 32 pazienti adulti e adolescenti con TDT e un genotipo non- β^0/β^0 trattati con Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (vedere Tabella 4). Negli studi clinici, sono stati inclusi alcuni pazienti con genotipi caratterizzati da una bassa produzione di β -globina endogena fenotipicamente simile a pazienti con un genotipo β^0/β^0 , come i pazienti omozigoti per IVS-I-110 o IVS-I-5.

Tabella 4 Caratteristiche al basale dei pazienti con TDT non- β^0/β^0 di età ≥ 12 anni trattati con Zynteglo (Studi HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studio	Numero totale di pazienti (giovani adulti/adolescenti)	Età (anni) mediana (min, max)	Volumi di trasfusione pre-arruolamento (ml/kg/anno) mediana (min, max)	Frequenza di trasfusioni pre-arruolamento (numero/anno) mediana (min, max)
HGB-205	4 (2)	giovani adulti/ adolescenti*	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)	adulti/ adolescenti*	175.51 (170.7, 209.6)	21.50 (17.5, 39.5)

*La fascia di età non è riportata per tutelare l'identità dei pazienti.

Beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT)

I pazienti venivano considerati trasfusione-dipendenti se avevano una storia di trasfusioni di almeno 100 ml/kg/anno di globuli rossi o di ≥ 8 trasfusioni di globuli rossi all'anno nei 2 anni precedenti l'arruolamento. Negli studi clinici, i pazienti hanno ricevuto una mediana (min, max) di volume trasfusionale di RBC pari a 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/anno e un numero mediano (min, max) di trasfusioni di RBC all'anno pari a 14,75 (10,0, 39,5).

Gli adolescenti sono stati esclusi dagli studi di Fase 3 se avevano un donatore di HSC consanguineo HLA-compatibile noto e disponibile. L'età mediana (min, max) negli studi è stata di 19,0 (12, 34) anni, il 56,3% erano donne, il 59,4% erano asiatici e il 40,6% bianchi/caucasici. Tutti i pazienti avevano un punteggio ≥ 80 nella scala di Karnofsky/Lansky e la maggior parte (18/32, 56,3%) aveva un punteggio di 100 al basale. La T2* cardiaca al basale era >20 msec. Il valore mediano (min, max) di ferritina sierica al basale era di 3778,7 (784, 22517) pmol/l e il valore mediano (min, max) della concentrazione di ferro epatico era di 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilizzazione e aferesi

A tutti i pazienti sono stati somministrati G-CSF e plerixafor per mobilizzare le cellule staminali prima della procedura di aferesi. La dose prevista è stata di 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giorno}$ di G-CSF in pazienti con la milza e di 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giorno}$ in pazienti senza la milza, somministrato al mattino nei Giorni da 1 a 5 di mobilizzazione. La dose prevista di plerixafor è stata di 0,24 mg/kg/giorno, somministrato alla sera nei Giorni 4 e 5 della mobilizzazione. In caso di necessità di un terzo giorno di prelievo, i dosaggi di plerixafor e G-CSF sono stati estesi al Giorno 6. La dose di G-CSF è stata ridotta della metà se la conta dei globuli bianchi (WBC) era $> 100 \times 10^9/\text{l}$ prima del giorno dell'aferesi. Per la maggior parte

dei pazienti, il numero minimo di cellule CD34⁺ per produrre Zynteglo è stato raccolto con 1 ciclo di mobilizzazione e aferesi.

Condizionamento pre-trattamento

Tutti i pazienti hanno ricevuto un regime di condizionamento mieloablativo completo con busulfano prima del trattamento con Zynteglo. La dose di busulfano prevista per i pazienti di età ≥ 18 anni è stata di 3,2 mg/kg/giorno come infusione EV di 3 ore al giorno per 4 giorni, con una AUC_{0-24h} target raccomandata di 3800-4500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$. La dose di busulfano prevista per i pazienti di età 12-17 anni è stata di 0,8 mg/kg come infusione EV di 2 ore ogni 6 ore per un totale di 16 dosi, con una AUC_{0-6 h} target raccomandata di 950-1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$. È stato utilizzato il RCP del busulfano per informazioni sul metodo appropriato per la determinazione del dosaggio in base al peso del paziente. Gli aggiustamenti della dose di busulfano sono stati effettuati secondo necessità sulla base del monitoraggio farmacocinetico.

La dose mediana (min, max) di busulfano è stata di 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/giorno (N=32).

La AUC_{0-24h} è stata misurata durante il Giorno 1 ed è stata strumentale alla dose per il Giorno 3; il valore mediano della AUC giornaliera stimata (min, max) è stato di 4394,5 (3030, 9087) $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (N=32). Tutti i pazienti con genotipi non- β^0/β^0 hanno ricevuto profilassi anticonvulsivante con agenti diversi da fenitoina prima di iniziare il trattamento con busulfano.

La fenitoina non è stata usata per la profilassi anticonvulsivante a causa della sua nota induzione di glutatione S-transferasi e citocromo P450, del conseguente aumento della clearance del busulfano e della diffusa disponibilità di efficaci farmaci anticonvulsivanti che non influenzano il metabolismo del busulfano.

Negli studi HGB-207 e HGB-212, è stata richiesta la profilassi per la VOD/sindrome da ostruzione sinusoidale epatica secondo la prassi istituzionale con acido ursodesossicolico o defibrotide.

Somministrazione di Zynteglo

A tutti i pazienti è stato somministrato Zynteglo con una dose mediana (min, max) di $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) cellule CD34⁺/kg come infusione endovenosa (N=32).

Dopo la somministrazione di Zynteglo

Un totale di 31,1% dei pazienti (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) ha ricevuto G-CSF entro 21 giorni dopo l'infusione di Zynteglo. Tuttavia, negli studi di Fase 3, l'utilizzo di G-CSF non è stato raccomandato per 21 giorni dopo l'infusione di Zynteglo.

Gli studi HGB-204 e HGB-205

Gli studi HGB-204 e HGB-205 sono stati studi di fase 1/2, in aperto, a braccio singolo di 24 mesi che hanno incluso 22 pazienti con TDT trattati con Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), 14 dei quali avevano un genotipo non- β^0/β^0 (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) e 8 avevano un genotipo β^0/β^0 nello studio HGB-204. Tutti i pazienti hanno completato gli studi HGB-204 e HGB-205 e sono stati arruolati per il follow-up a lungo termine nello studio LTF-303. La durata mediana (min, max) del follow-up per i pazienti con un genotipo non- β^0/β^0 è stata di 44,63 (35,8, 61,3) mesi. Tutti i pazienti erano in vita all'ultimo follow-up.

L'endpoint primario era l'indipendenza da trasfusione (TI) entro il Mese 24, definita come una media ponderata di Hb ≥ 9 g/dl senza trasfusioni di RBC per un periodo ininterrotto di ≥ 12 mesi in qualsiasi momento durante lo studio, dopo l'infusione di Zynteglo. Dei pazienti con un genotipo non- β^0/β^0 ,

11/14 (78,6%, CI 95% 49,2%-95,3%) hanno raggiunto la TI entro il Mese 24 (Tabella 5). Tra questi 11 pazienti, la mediana (min, max) della media ponderata di Hb durante la TI è stata di 10,51 (9,3, 13,3) g/dl. (Tabella 5).

Tutti i pazienti che avevano non raggiunto la TI in qualsiasi momento hanno mantenuto la TI al Mese 36 con una durata della TI min, max di 28,3+, 57,6+ mesi (N=11). Il tempo mediano (min, max) all'ultima trasfusione di globuli rossi è stato di 0,46 (0,2, 5,8) mesi dopo l'infusione di Zynteglo.

In 3 pazienti che non avevano raggiunto la TI sono state osservate riduzioni del 100%, 86,9% e 26,8% dei volumi di trasfusione necessari e del 100%, 85,3% e 20,7% della frequenza di trasfusione tra il Mese 6 fino alla visita del Mese 24 rispetto ai corrispondenti livelli di trasfusioni di globuli rossi pre-studio. Le riduzioni di volume e frequenza si sono mantenute all'ultimo follow-up nello studio LTF-303.

La Hb totale mediana (min, max) al Mese 6 per i pazienti che non avevano ricevuto una trasfusione nei 60 giorni precedenti è stata di 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N=11). La Hb totale è rimasta stabile al Mese 24 con una mediana (min, max) di 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N=12) e al Mese 36 con una mediana (min, max) di 10,60 (7,8, 13,5) g/dl (N=13).

Dopo l'infusione di Zynteglo la chelazione del ferro nel paziente è stata gestita a discrezione del medico. Dei 14 pazienti non- β^0/β^0 trattati negli studi HGB-204 e HGB-205 che hanno portato a termine il Mese 6, 9 pazienti (64,3%) hanno riferito l'uso di chelazione in corso all'ultimo follow-up. I restanti 5 pazienti (35,7%) hanno interrotto la chelazione del ferro; di questi, 4 pazienti (28,6%) hanno interrotto la chelazione per almeno 6 mesi, con un tempo mediano (min, max) dal momento dell'interruzione all'ultimo follow-up di 26,40 (11,5, 42,2) mesi. Inoltre, dei 14 pazienti trattati, 3 pazienti nello studio HGB-205 (21,4%) sono stati sottoposti a flebotomia per la rimozione del ferro. Degli 11 pazienti che hanno raggiunto la TI, 4 pazienti (36,4%) hanno interrotto la chelazione per almeno 6 mesi e 3 pazienti (27,3%) sono stati sottoposti a flebotomia.

A 48 mesi dopo l'infusione di Zynteglo per i pazienti che hanno raggiunto la TI, la riduzione mediana (min, max) dei livelli di ferritina sierica rispetto al basale è stata del 70,00% (39,2, 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). La riduzione mediana del contenuto di ferro epatico rispetto al basale è stata del 62,50%, variando da una riduzione del 83,3% a un incremento del 269,2% (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Studi HGB-207 e HGB-212

Gli studi HGB-207 e HGB-212 sono studi in corso di Fase 3, in aperto, a braccio singolo di 24 mesi disegnati per includere circa 39 adulti, adolescenti e bambini con TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), di cui 29 hanno un genotipo non- β^0/β^0 (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) e 10 hanno un genotipo β^0/β^0 nello studio HGB-212. Questi studi vengono condotti con una trasduzione migliorata rispetto agli studi di fase 1/2, con conseguente aumento del numero medio di copie funzionali del transgene (β^A-T87Q -globina) integrato nelle cellule CD34⁺ autologhe. Diciotto pazienti adulti e adolescenti con TDT con un genotipo non- β^0/β^0 sono stati trattati con Zynteglo negli studi di Fase 3 (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) e la relativa durata mediana (min, max) del follow-up è stata di 15,92 (5,6 26,3) mesi. Tutti i pazienti erano in vita all'ultimo follow-up.

L'endpoint primario era l'indipendenza dalla trasfusione (TI) entro il Mese 24, definita come una media ponderata di Hb ≥ 9 g/dl senza trasfusioni di RBC per un periodo ininterrotto di ≥ 12 mesi in qualsiasi momento durante lo studio, dopo l'infusione di Zynteglo. Dieci pazienti sono risultati valutabili per la TI. Di questi, 9/10 (90,0%, CI 95% 55,5--99,7%) hanno raggiunto la TI nell'ultimo follow-up. Tra questi 9 pazienti, la mediana (min, max) della media ponderata di Hb durante la TI è stata di 12,22 (11,4, 12,8) g/dl (Tabella 5).

Tutti i pazienti che hanno raggiunto la TI l'hanno mantenuta con una durata di TI min, max pari a 12,1+, 21,3+ mesi (N=9). Il tempo mediano (min, max) all'ultima trasfusione di globuli rossi è stato di 1,08 (0,5, 2,2) mesi dopo l'infusione di Zynteglo.

Per l'unico paziente che non ha raggiunto la TI, sono state osservate una riduzione del 51,5% del volume di trasfusione necessario e una riduzione del 43,4% della frequenza di trasfusione dal Mese 12 al Mese 24, rispetto ai corrispondenti livelli di trasfusioni di globuli rossi pre-studio.

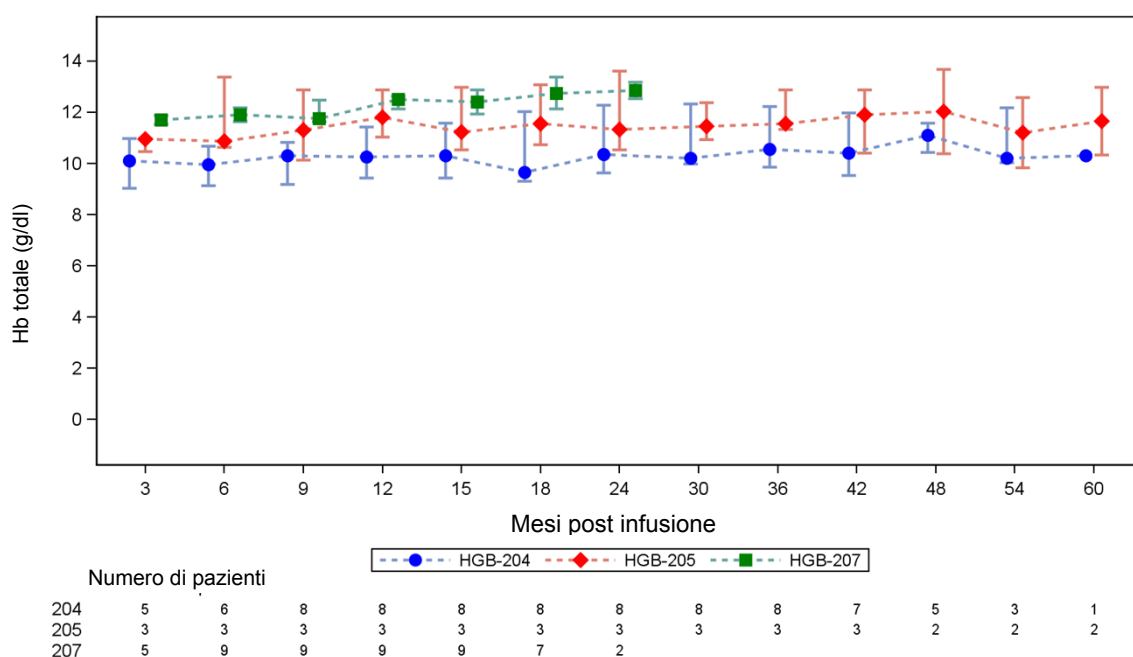
La mediana (min, max) della Hb totale al Mese 6 per i pazienti che non avevano ricevuto una trasfusione nei 60 giorni precedenti è stata di 11,85 (8,4, 13,3) g/dl (N=18). La Hb totale è rimasta stabile al Mese 24, con un valore mediano (min, max) di 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N=2).

Dopo l'infusione di Zynteglo, la chelazione del ferro del paziente è stata gestita a discrezione del medico. Dei 18 pazienti non β^0/β^0 trattati negli studi HGB-207 e HGB-212 che hanno raggiunto il Mese 6, 5 pazienti (27,8%) hanno riferito l'uso di chelazione in corso all'ultimo follow-up. I restanti 13 pazienti (72,2%) avevano interrotto la chelazione del ferro; di questi, 9 pazienti (50,0%) avevano interrotto la chelazione per almeno 6 mesi, con un tempo mediano (min, max) dall'interruzione della chelazione all'ultimo follow-up di 16,89 (6,9, 25,4) mesi per questi 9 pazienti. Inoltre, dei 18 pazienti trattati, 5 pazienti nello studio HGB-207 (27,8%) avevano ricevuto flebotomia per l'eliminazione del ferro. Dei 9 pazienti che avevano raggiunto la TI, 6 pazienti (66,7%) avevano interrotto la chelazione per almeno 6 mesi e 2 pazienti (22,2%) avevano ricevuto flebotomia.

Sono state eseguite analisi esplorative nel midollo osseo per valutare la risoluzione della diseritropoiesi, la caratteristica fisiopatologica fondamentale della TDT. Le biopsie di midollo osseo prelevate prima del trattamento erano coerenti con una diagnosi di TDT, con un basso rapporto di cellule mieloidi/eritroidi (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), indicativo di iperplasia eritroide. Per 9 pazienti che avevano raggiunto la TI e avevano avuto una valutazione del midollo osseo al Mese 12, i rapporti di cellule mieloidi/eritroidi erano aumentati da una mediana (min, max) di 0,2 (0,1-0,7) al basale ad una mediana (min, max) di 0,83 (0,6-1,9) al Mese 12 dopo l'infusione di Zynteglo, suggerendo che Zynteglo migliora l'eritropoiesi in pazienti con TDT.

Risultati globali

Figura 1 Mediana dell'emoglobina totale nel tempo in pazienti TDT non- β^0/β^0 trattati con Zynteglo che hanno raggiunto l'indipendenza dalla trasfusione (Studi HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Le colonne rappresentano gli intervalli interquartile.

La Hb totale rappresenta quella dei pazienti senza trasfusioni acute o croniche di globuli rossi entro 60 giorni dalla data di misurazione.

Tabella 5 Parametri di efficacia per pazienti TDT non- β^0/β^0 trattati con Zynteglo (Studi HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} a 6 mesi (g/dl) n mediana (min, max)	HbA ^{T87Q} a 24 mesi (g/dl) n mediana (min, max)	Hb a 6 mesi* (g/dl) n mediana (min, max)	Hb a 24 mesi* (g/dl) n mediana (min, max)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Hb durante TI (g/dl) n mediana (min, max)	Durata della TI (mesi) n mediana (min, max)
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 11,35 (10,5, 13,0)	3 NR (38,2+, 57,6+)
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, 13,3)	8 NR (28,3+, 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35, 10,60)	3 8,766 (0,89,11,40)	15 11,80 (8,4, 13,3)	2 12,85 (12,5 13,2)	9/10 (90,0%) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NR (12,1+, 21,3+)

HbA^{T87Q} a 6 mesi (g/dl) n mediana (min, max)	HbA^{T87Q} a 24 mesi (g/dl) n mediana (min, max)	Hb a 6 mesi* (g/dl) n mediana (min, max)	Hb a 24 mesi* (g/dl) n mediana (min, max)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Hb durante TI (g/dl) n mediana (min, max)	Durata della TI (mesi) n mediana (min, max)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	NA***	3 12,10 (8,5, 12,2)	NA***	NA***	NA***	NA***

*Pazienti che non hanno ricevuto trasfusioni nei 60 giorni precedenti.

**Indipendenza da trasfusione (TI): una media ponderata di Hb ≥ 9 g/dl senza alcuna trasfusione di RBC per un periodo ininterrotto di ≥ 12 mesi in qualsiasi momento durante lo studio dopo l'infusione del medicinale.

***Nessun paziente è attualmente valutabile per questi endpoints.

N[^] rappresenta il numero totale di pazienti valutabili per la TI, definiti come pazienti che hanno completato lo studio originario (ovvero, 24 mesi di follow-up) o hanno raggiunto la TI o non raggiungeranno la TI nello studio originario.

NR = non raggiunta. NA = non applicabile. Hb = Hb totale. WA Hb= media ponderata di Hb.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha differito l'obbligo di presentare i risultati di studi con Zynteglo condotti in uno o più sottogruppi di popolazioni pediatriche con beta talassemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale ha ricevuto una "autorizzazione subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agencia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Zynteglo è un medicinale di terapia genica autologo costituito da cellule autologhe che sono state geneticamente modificate *ex vivo*. La natura di Zynteglo è tale da non rendere applicabili studi convenzionali su farmacocinetica, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi convenzionali di mutagenicità, carcinogenicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La farmacologia, la tossicologia e la genotossicità di LVV BB305 utilizzato per la trasduzione nella produzione di Zynteglo sono state valutate *in vitro* e *in vivo*. Un saggio di immortalizzazione *in vitro* (IVIM) condotto con LVV BB305 trasdotto su cellule di midollo osseo (*bone marrow cells*, BMCs) di topo ha mostrato un potenziale mutageno minimo (punteggio di Fitness $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). L'analisi dei siti di inserzione (*Insertion site analysis*, ISA) pretrapianto condotta su BMCs murine e HCS CD34⁺ umane trasdotte, non ha mostrato alcun arricchimento di siti di inserzione all'interno o in prossimità di geni legati al cancro. Uno studio farmacologico, di biodistribuzione, tossicità e genotossicità è stato condotto in un modello murino di beta talassemia. In questo studio, non vi è stata alcuna evidenza di tossicità, genotossicità o oncogenesi (tumorigenicità) correlate all'integrazione di LVV BB305 e

nessuna tossicità correlata alla produzione di $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -globina. La ISA di BMCs post-trapianto non ha mostrato alcuna integrazione preferenziale in prossimità o all'interno di geni clinicamente associati (per vettori gamma retrovirali) a dominanza clonale o a leucemia e non è stata osservata alcuna evidenza di dominanza clonale. Ulteriori studi con HCS CD34⁺umane somministrate a topi immunodeficienti e mieloablati non hanno dimostrato alcuna tossicità, tumorigenicità o genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cryostor[®] CS5.

Cloruro di sodio

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Congelato: 1 anno a ≤ -140 °C.

Una volta scongelato: al massimo 4 ore a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in vapori di azoto liquido a ≤ -140 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione.

Tenere la/e sacca/sacche per infusione nel/i contenitore/i di metallo.

Non ricongelare dopo lo scongelamento.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca/sacche per infusione di etilene propilene fluorurato da 20 ml, ciascuna imballata in un sacchetto trasparente all'interno di una cassetta metallica.

Zynteglo è spedito dal sito di produzione al sito di stoccaggio del centro di infusione in un contenitore per il trasporto criogenico che può contenere più cassette metalliche destinate ad un singolo paziente. Ciascuna cassetta metallica contiene una sacca per infusione con Zynteglo. Un paziente può avere più sacche infusionali.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'irradiazione può portare all'inattivazione del prodotto.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Questo medicinale contiene cellule umane ematiche geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Zynteglo devono prendere le opportune precauzioni (indossando guanti, abbigliamento protettivo e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione per l'infusione

- Rimuovere ciascuna cassetta metallica dal contenitore per azoto liquido e rimuovere ciascuna sacca per infusione dalla cassetta di metallo.
- Confermare che Zynteglo sia stampato sulla/e sacca/sacche per infusione.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni di identificazione univoca che si trovano sulla/e sacca/sacche per infusione di Zynteglo. Non infondere Zynteglo se le informazioni sull'etichetta paziente-specifica riportate sulla sacca per infusione non corrispondono a quelle del paziente da trattare.
- Rendicontare tutte le sacche per infusione e confermare che ciascuna sacca per infusione sia entro la data di scadenza utilizzando il Foglio Illustrativo del Lotto di accompagnamento.
- Ogni sacca per infusione deve essere ispezionata per una verifica di integrità prima dello scongelamento e dell'infusione. Se una sacca per infusione è compromessa, seguire le linee guida locali e contattare bluebird bio immediatamente.

Scongelamento e somministrazione

- Scongelare Zynteglo a 37°C in un bagno termostatico o a secco. Lo scongelamento di ciascuna sacca per infusione richiede approssimativamente da 2 a 4 minuti. Non scongelare il medicinale oltre il tempo indicato. Non lasciare il medicinale incustodito e non immergere le porte di infusione se scongelato in un bagno termostatico.
- Dopo lo scongelamento, miscelare gentilmente il medicinale massaggiando delicatamente la sacca per infusione fino ad uniformità del contenuto. Esporre la porta sterile sulla sacca per infusione strappando la pellicola protettiva che ricopre la porta stessa.
- Accedere alla sacca per infusione e infondere secondo le procedure standard del sito di somministrazione per la somministrazione dei prodotti di terapia cellulare. Non utilizzare un emofiltro in linea o una pompa infusoriale.
- Non campionare, alterare o irradiare il medicinale.
- Somministrare ciascuna sacca per infusione di Zynteglo attraverso infusione endovenosa in un arco di un tempo inferiore a 30 minuti. Se viene fornita più di una sacca per infusione, somministrare ciascuna sacca per infusione in modo completo prima di procedere allo scongelamento e all'infusione della sacca successiva.
- Infondere Zynteglo non appena possibile e non più di 4 ore dopo lo scongelamento. Risciacquare tutto lo Zynteglo rimanente nella sacca per infusione e in ogni tubicino associato con almeno 50 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per assicurare che quante più cellule possibili siano infuse nel paziente.

Precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana per i medicinali non utilizzati o per il materiale di scarto. Tutti i materiali che sono stati a contatto con Zynteglo (scarti solidi e liquidi) devono essere maneggiati ed eliminati come materiali di scarto potenzialmente infettivi in conformità con le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bluebirdbio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1367/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 maggio 2019

Data del rinnovo più recente: 28 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu> <e sul sito web di/della/del/dell' {nome dell'Autorità dello Stato membro (link)}>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE/I DEL/I PRINCIPIO/I ATTIVO/I BIOLOGICO/I E PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE/I DEL/I PRINCIPIO/I ATTIVO/I BIOLOGICO/I E PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del/i produttore/i del/i principio/i attivo/i biologico/i

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Zynteglo in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) è tenuto a concordare con l'autorità competente nazionale il contenuto e la forma del programma educativo e di distribuzione controllata inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma. Il programma educativo e di distribuzione controllata è finalizzato a fornire informazioni sicure riguardo all'utilizzo di Zynteglo. Il MAH dovrà assicurare che negli Stati membri in cui Zynteglo è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che li assistono per i quali si prevede la prescrizione, dispensazione e/o utilizzo di Zynteglo abbiano accesso a/siano dotati del seguente pacchetto educativo da diffondere attraverso gli organismi professionali:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - Guida per gli operatori sanitari
 - Guida per la manipolazione e modo di somministrazione.
- **La Guida per gli operatori sanitari** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
 - Devono essere considerate le avvertenze e le precauzioni relative agli agenti per la mobilitazione e all'agente per il condizionamento mieloablativo.
 - Il rischio aumentato di sviluppare un tumore maligno a seguito di condizionamento mieloablativo deve essere esplicitamente menzionato e spiegato al paziente.
 - Il trattamento con Zynteglo negli studi clinici è stato associato a un ritardato attecchimento delle piastrine. Non è stata osservata alcuna correlazione tra l'incidenza di eventi avversi (AEs) di sanguinamento e il tempo di attecchimento delle piastrine. Devono essere prese precauzioni riguardanti le conseguenze di sanguinamento dovute alla trombocitopenia. I pazienti devono essere informati in merito al rischio di eventi di sanguinamento non facilmente identificabili, come il sanguinamento interno.
 - Il trattamento con Zynteglo è in teoria associato al rischio di mutagenesi inserzionale che può potenzialmente portare allo sviluppo di tumori maligni. Tutti i pazienti devono essere messi al corrente dei segni di mielodisplasia, leucemia e linfoma e devono rivolgersi immediatamente al medico se questi segni sono presenti.
 - È necessario un test sierologico negativo per l'HIV per assicurare l'accettazione del materiale di aferesi per la produzione di Zynteglo.
 - Il rischio potenziale di perdita di risposta alla terapia genica può condurre alla scomparsa dell'indipendenza dalla trasfusione o all'aumento delle necessità trasfusionali per i pazienti che non abbiano raggiunto l'indipendenza dalla trasfusione.
 - Tutti i pazienti devono ricevere almeno un controllo su base annuale dell'emocromo completo e dei livelli di emoglobina totale, rispettivamente per il monitoraggio di mielodisplasia/leucemia/linfoma e del mantenimento dell'efficacia.
 - Il potenziale rischio a breve termine del trattamento con Zynteglo risiede nel fallimento dell'attecchimento che sarà gestito tramite la somministrazione delle cellule di salvataggio.
 - La necessità di spiegare e di assicurarsi che i pazienti comprendano:
 - I potenziali rischi del trattamento con Zynteglo
 - I segni di mielodisplasia/leucemia/linfoma e quali azioni intraprendere
 - Il contenuto della guida per il paziente
 - La necessità di portare con sé la scheda di allerta per il paziente e di mostrarla a ogni operatore sanitario
 - L'arruolamento nel registro del medicinale.

- Scopo del registro e come arruolare i pazienti.
- **La Guida per la manipolazione e il modo di somministrazione per gli operatori sanitari** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
 - Istruzioni sulla ricezione e sullo stoccaggio di Zynteglo e su come controllare Zynteglo prima della somministrazione
 - Istruzioni sullo scongelamento di Zynteglo
 - Istruzioni sui dispositivi di protezione e sul trattamento degli sversamenti.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo
- Una guida per il paziente/coloro che lo assistono
- Una scheda di allerta per il paziente.
- **La Guida per il paziente/coloro che lo assistono** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Il trattamento con Zynteglo è in teoria associato al rischio di sviluppo di tumori maligni. Segni di mielodisplasia, leucemia e linfoma e la necessità di ottenere urgenti cure mediche se questi segni sono presenti.
 - La scheda di allerta per il paziente e la necessità di portarla con sé e di informare ogni operatore sanitario curante di essere stati trattati con Zynteglo.
 - Il rischio potenziale di perdita di risposta alla terapia genica può condurre alla scomparsa dell'indipendenza dalla trasfusione o all'aumento delle necessità trasfusionali per i pazienti che non abbiano raggiunto l'indipendenza dalla trasfusione.
 - L'importanza di check-up su base annuale almeno una volta all'anno.
 - Il trattamento con Zynteglo è associato al rischio di ritardato attecchimento delle piastrine che potrebbe condurre a un'umentata tendenza al sanguinamento.
 - Segni e sintomi di sanguinamento e la necessità di contattare il medico nel caso in cui siano presenti segni di sanguinamento insolito o prolungato o altri segni rilevanti.
 - Iscrizione nel registro di prodotto del medicinale.
- **La scheda di allerta per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Informazione sui rischi di ritardato attecchimento delle piastrine, che può portare potenzialmente a sanguinamenti e rischi teorici.
 - Dichiarazione che il paziente è stato trattato con terapia genica e non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule.
 - Dichiarazione che il paziente è stato trattato con Zynteglo, inclusi il numero del lotto e la/le data/e del trattamento.
 - Dettagli sulla segnalazione degli effetti avversi
 - Informazioni sulla possibilità di falsa positività ad alcuni test commerciali per l'HIV a causa di Zynteglo.
 - Dettagli di contatto dove un operatore sanitario può ricevere ulteriori informazioni.

Il MAH dovrà assicurare negli Stati membri in cui Zynteglo è commercializzato un sistema finalizzato a controllare la distribuzione di Zynteglo oltre il livello di controllo garantito dalle misure di minimizzazione del rischio di routine. I seguenti requisiti devono essere soddisfatti prima che il prodotto sia prescritto, prodotto, dispensato e utilizzato.

- Zynteglo sarà disponibile solo attraverso i centri di trattamento qualificati da bluebird bio per garantire la tracciabilità delle cellule del paziente e il medicinale prodotto tra l'ospedale dove avviene la cura e il sito di produzione. La selezione dei centri di trattamento sarà condotta in collaborazione con le autorità sanitarie nazionali, come appropriato.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'adeguatezza dei criteri di accettabilità, il MAH deve rivalutare i criteri di accettabilità relativi ai test di attività biologica (<i>potency</i>) utilizzando i dati di rilascio dei lotti e i risultati clinici dopo 6 mesi di follow-up relativamente a 20 pazienti trattati con lotti commerciali.	Report intermedio: ad ogni rinnovo annuale Quando 20 pazienti sono stati trattati con un follow-up di 6 mesi
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare e contestualizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo β^0/β^0 , il MAH deve condurre e inviare i risultati relativi a uno studio basato sui dati provenienti da un registro di prodotto (REG-501) e usare come gruppo di confronto i dati su pazienti trattati con HSCT (trapianto di cellule staminali ematopoietiche) allogenico HLA (antigene leucocitario umano)-compatibile provenienti da un registro europeo consolidato.	Presentazione del protocollo: dicembre 2020 Risultati intermedi: - a ogni rinnovo annuale - Dicembre 2024 - Dicembre 2034 Risultati finali: Q4 2039

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo β^0/β^0 , il MAH deve presentare i risultati intermedi e i dati finali dello studio HBG-207	Risultati intermedi: a ogni rinnovo annuale Risultati finali: Dicembre 2021
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo β^0/β^0 , il MAH deve presentare i risultati intermedi e i dati finali relativi a pazienti con un grave genotipo non- β^0/β^0 come IVS-I-110 inclusi nello studio HBG-212.	Risultati intermedi: a ogni rinnovo annuale Risultati finali: Dicembre 2021
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo β^0/β^0 , il MAH deve presentare i risultati intermedi e i risultati di 5 anni di follow-up dello studio LTF-303.	Risultati intermedi: a ogni rinnovo annuale Risultati finali: Dicembre 2024

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CASSETTA METALLICA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml dispersione per infusione
(betibeglogene autotemcel)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una popolazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ geneticamente modificate che contiene cellule staminali ematopoietiche trasdotte con un vettore lentivirale che codifica per il gene della β^{A-T87Q}-globina con una concentrazione di 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche Cryostor[®] CS5 e cloruro di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

20 ml

Consultare il Foglio Illustrativo del Lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34⁺ per kg per questo paziente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in vapori di azoto liquido a ≤ -140 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione. Tenere la/e sacca/sacche per infusione nel/i contenitore/i di metallo. Una volta scongelato non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Paesi Bassi
Tel: +31 (0) 303 100 450
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1367/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID paziente:
ID COI:
Cognome:
Nome:
Data di nascita:
DIN:
Lotto:
ID Sacca:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml dispersione per infusione
(betibeglogene autotemcel)
Per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.:

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID paziente:
ID COI:
Cognome
Nome:
Data di nascita:
DIN:
Lotto:
ID Sacca:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Consultare il Foglio Illustrativo del Lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34⁺ per kg per questo paziente.
20 ml

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO DEL LOTTO INCLUSO
CON CIASCUNA SPEDIZIONE PER UN PAZIENTE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml dispersione per infusione
(betibeglogene autotemcel)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Zynteglo è una popolazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ geneticamente modificate che contiene cellule staminali ematopoietiche trasdotte con un vettore lentivirale che codifica per il gene della β^{A-T87Q}-globina.

3. CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

INFORMAZIONI RIGUARDANTI IL PAZIENTE

Nominativo (Cognome, Nome):
Data di nascita (GG/MM/AAAA):
Peso al primo prelievo (kg):
ID paziente:

**4. NUMERO DI LOTTO, CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ, E DATA DI
SCADENZA**

INFORMAZIONI SUL/SUI LOTTO/I FORNITO/I

Il/I seguente/i lotto/i è/sono stato/i prodotto/i e incluso/i nella spedizione:

Numero di lotto/ID COI	DIN (Elencare tutte le raccolte)	Numero di sacche per infusione	ID Sacca (Elencare ogni sacca per infusione)	Dosaggio (× 10 ⁶ cellule/ml)	Cellule CD34+ (× 10 ⁶ cellule CD34 ⁺)	Data di scadenza (GG/MM/AAAA)

5. DOSE DEL MEDICINALE

Numero totale di sacche per infusione: __
Dose: {N,N}×10⁶ cellule CD34⁺/kg

La dose minima raccomandata di Zynteglo è $5,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 20×10^6 cellule CD34⁺/kg.

6. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

SALVARE QUESTO DOCUMENTO E PREPARARSI A RENDERLO DISPONIBILE AL MOMENTO DELL'INFUSIONE DI ZYNTEGLO.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso autologo.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE E L'USO

Conservare in vapori di azoto liquido a ≤ -140 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione. Mantenere la/e sacca/sacche per infusione nella/e cassetta/e metallica/he. Una volta scongelato non ricongelare.

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

9. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TITOLARE E NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Paesi Bassi
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

10. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1367/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente o coloro che se ne prendono cura
Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellule/ml dispersione per infusione
betibeglogene autotemcel

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

Le sarà consegnata una **Scheda di allerta per il paziente** che contiene importanti informazioni di sicurezza che deve conoscere riguardo al trattamento con Zynteglo. Deve portare sempre con sé la Scheda di allerta per il paziente e la mostri al Suo medico o all'infermiere quando li vede o se viene ricoverato/a in ospedale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Legga la Scheda di allerta per il paziente con attenzione e segua le istruzioni in essa riportate.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zynteglo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Zynteglo Le venga somministrato
3. Come viene somministrato Zynteglo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zynteglo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zynteglo e a cosa serve

Zynteglo è usato per il trattamento di una grave malattia genetica detta beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT), che include la malattia comunemente nota come beta talassemia major o anemia mediterranea, in persone di età pari o superiore a 12 anni. Le persone affette da questa patologia non sono in grado di produrre una quantità sufficiente di emoglobina, una proteina che trasporta l'ossigeno nel sangue. In particolare, le persone con TDT non producono a sufficienza una parte dell'emoglobina chiamata beta-globina a causa di un difetto genetico. A causa di questo difetto, le persone con TDT sono anemiche e devono sottoporsi a frequenti trasfusioni di sangue per sopravvivere.

Zynteglo è un tipo di medicinale chiamato terapia genica. È prodotto specificamente per ogni paziente usando le cellule staminali ematopoietiche del paziente stesso (chiamate anche autologhe). Zynteglo agisce aggiungendo copie funzionali del gene della beta-globina in queste cellule, in modo che il paziente possa produrre una quantità sufficiente di beta-globina per aumentare l'emoglobina totale, migliorare l'anemia e trasportare più ossigeno in tutto il corpo. Ciò riduce o elimina il bisogno di trasfusioni di sangue.

2. Cosa deve sapere prima che Zynteglo Le venga somministrato

Zynteglo non Le deve essere somministrato se:

- è allergico/a a uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- è in gravidanza o sta allattando al seno
- è già stato/a trattato/a con terapia genica a base delle Sue cellule staminali ematopoietiche
- è allergico/a a uno qualsiasi dei componenti del medicinale che Le verrà somministrato per la mobilizzazione e la chemioterapia (vedere paragrafo 3).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al Suo medico prima che Zynteglo Le venga somministrato.

Prima del trattamento con Zynteglo, Le verranno somministrati medicinali noti come medicinale per la mobilizzazione e medicinale chemioterapico (vedere paragrafi 3 e 4 per maggiori informazioni su questi medicinali, inclusi i possibili effetti indesiderati).

Prima del trattamento con Zynteglo, il Suo medico eseguirà degli esami per assicurarsi che il Suo cuore e il Suo fegato funzionino correttamente, in modo che Lei possa essere trattato/a in modo sicuro con Zynteglo.

Zynteglo è preparato specificamente per Lei, utilizzando le Sue cellule staminali ematopoietiche.

Dopo il trattamento con Zynteglo non potrà donare sangue, organi o tessuti in futuro. Questo perché Zynteglo è un medicinale di terapia genica.

L'inserzione di un nuovo gene all'interno del DNA delle Sue cellule staminali ematopoietiche può teoricamente causare mielodisplasia, leucemia o linfoma, sebbene nessun paziente abbia sviluppato mielodisplasia, leucemia o linfoma negli studi clinici con Zynteglo. Dopo il trattamento con Zynteglo Le verrà chiesto di arruolarsi ad un registro per almeno 15 anni al fine di comprendere meglio gli effetti a lungo termine di Zynteglo. Durante il follow-up a lungo termine, il Suo medico La terrà sotto controllo per eventuali segni di mielodisplasia, leucemia o linfoma almeno una volta all'anno.

Zynteglo è preparato utilizzando parti del virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) che sono state alterate in modo tale che non possano causare infezione da HIV. Il virus modificato viene utilizzato per inserire un gene funzionale per la beta-globina nelle Sue cellule staminali ematopoietiche. Sebbene questo medicinale non Le darà infezione da HIV, la presenza di Zynteglo nel Suo sangue può provocare un risultato falso positivo al test per HIV con alcuni test commerciali che riconoscono una parte di HIV usata per produrre Zynteglo. In caso di risultato positivo al test per l'HIV dopo il trattamento, è pregato/a di contattare il Suo medico o l'infermiere.

Prima di ricevere Zynteglo, Le sarà somministrata la chemioterapia allo scopo di rimuovere il Suo midollo osseo esistente. Se Zynteglo non può essere somministrato dopo la chemioterapia o se le cellule staminali modificate non attecchiscono nel Suo organismo, il medico potrebbe somministrarLe un'infusione delle Sue cellule staminali ematopoietiche originali che sono state prelevate e conservate prima dell'inizio del trattamento (vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato Zynteglo).

Dopo aver ricevuto Zynteglo, può avere un basso numero di piastrine nel sangue. Ciò significa che il Suo sangue può non essere in grado di coagulare come di norma e può essere incline al sanguinamento. Deve contattare un medico se:

- Batte la testa o ha un trauma cranico

- Ha sintomi di sanguinamenti interni, come dolori allo stomaco o dolori alla schiena inusuali, o un forte mal di testa
- Ha lividi o sanguinamento anomali (come lividi senza ferita, sangue nelle urine, nelle feci, nel vomito o se tossisce sangue).

Il Suo medico Le dirà quando la Sua conta delle piastrine sarà tornata a livelli normali.

Altri medicinali e Zynteglo

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non deve assumere idrossiurea (un medicinale per disturbi ematici) o altri medicinali per l'infezione da HIV a partire da almeno un mese prima della mobilizzazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Zynteglo (vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato Zynteglo).

Deve interrompere l'assunzione di farmaci per eliminare il ferro dal Suo organismo (i cosiddetti agenti chelanti: deferoxamina, deferiprone e/o deferasirox) 7 giorni prima di iniziare la chemioterapia prima dell'infusione di Zynteglo (vedere paragrafo 3, Come viene somministrato Zynteglo). Il Suo medico Le consiglierà se e quando dovrà iniziare ad assumere questi medicinali dopo l'infusione di Zynteglo.

Si rivolga al Suo medico se ha bisogno di eventuali vaccinazioni.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno chiedi consiglio al medico prima che Le venga somministrato questo medicinale.

Se è una donna, Le verrà fatto un test di gravidanza prima di iniziare la mobilizzazione, prima che le venga data la chemioterapia e prima del trattamento con Zynteglo al fine di confermare che non è in gravidanza.

Le donne in età fertile e gli uomini in grado di procreare devono iniziare a usare un metodo contraccettivo affidabile da prima che le loro cellule staminali ematopoietiche siano prelevate e fino ad almeno 6 mesi dopo aver ricevuto Zynteglo. Metodi di contraccezione affidabili comprendono dispositivi intrauterini o una combinazione di contraccettivi orali (nota anche come la pillola) e preservativi.

Il gene aggiunto da Zynteglo non sarà trasmesso ai Suoi figli. I Suoi figli sono comunque a rischio di ereditare il Suo gene originale della beta-globina.

Zynteglo non Le deve essere somministrato se sta allattando al seno. Non è noto se i componenti di Zynteglo possano passare nel latte materno.

Potrebbe non essere più possibile per Lei avere una gravidanza o diventare padre dopo aver ricevuto il medicinale chemioterapico. Se Lei è preoccupato/a riguardo all'aver figli deve parlarne con il Suo medico prima del trattamento. Le opzioni includono la possibilità di fornire il Suo materiale riproduttivo per la conservazione in una banca dei tessuti per utilizzarlo in un secondo momento. Per gli uomini, questo materiale può essere sperma o tessuto testicolare. Per le donne, questo materiale può essere uova (ovociti) o tessuto ovarico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zynteglo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i medicinali per la mobilizzazione e i medicinali chemioterapici possono provocare capogiri e stanchezza. Evitare la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari in caso di capogiri, stanchezza o malessere.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 391-1564 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per dose. Questo equivale al 20-78% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

3. Come viene somministrato Zynteglo

Zynteglo viene somministrato mediante fleboclisi (infusione) in vena. Può essere somministrato solo in un ospedale specializzato, da medici esperti nel trattamento di pazienti con TDT, nella somministrazione di trapianti di midollo osseo e nell'utilizzo di medicinali di terapia genica.

Zynteglo può essere prodotto solo se un numero sufficiente di cellule staminali ematopoietiche del giusto tipo riescono ad essere prelevate dal Suo sangue (cellule staminali ematopoietiche CD34⁺). Circa 2 mesi prima del trattamento con Zynteglo, Le sarà somministrato un medicinale per la mobilizzazione che sposterà le Sue cellule staminali ematopoietiche dal Suo midollo osseo al flusso sanguigno. Le cellule staminali ematopoietiche possono quindi essere raccolte da una macchina che separa i componenti del sangue (macchina per aferesi). Può essere necessario più di 1 giorno per prelevare sufficienti cellule staminali ematopoietiche per produrre Zynteglo e conservarle come cellule sostitutive se Zynteglo non può essere somministrato o se non funziona.

Tempo	Cosa succede	Perché
Circa 2 mesi prima dell'infusione di Zynteglo	Viene somministrato il medicinale per la mobilizzazione	Per spostare le cellule staminali ematopoietiche dal Suo midollo osseo al flusso sanguigno.
Circa 2 mesi prima dell'infusione di Zynteglo	Vengono prelevate le cellule staminali ematopoietiche	Per produrre Zynteglo e per essere utilizzate come cellule sostitutive, se necessario.
Almeno 6 giorni prima dell'infusione di Zynteglo	Un medicinale chemioterapico viene somministrato per 4 giorni in ospedale	Per preparare il Suo midollo osseo al trattamento con Zynteglo.
Inizio del trattamento con Zynteglo	Zynteglo viene somministrato per fleboclisi (infusione) in una vena. Questo accadrà in un ospedale e richiederà meno di 30 minuti per ciascuna sacca per infusione. Il numero di sacche varia per ogni paziente.	Per aggiungere all'interno del Suo midollo osseo cellule staminali ematopoietiche contenenti copie funzionali del gene della beta-globina.
Dopo l'infusione di Zynteglo	Rimarrà in ospedale per circa 3-6 settimane	Per recuperare ed essere monitorato/a fino a quando il Suo medico non sia certo che sia sicuro lasciare l'ospedale.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati osservati negli studi clinici con Zynteglo sono correlati alla mobilizzazione e al prelievo delle cellule staminali del sangue o al medicinale chemioterapico utilizzato per preparare il Suo midollo osseo al trattamento con Zynteglo.

Deve discutere con il Suo medico i possibili effetti indesiderati dovuti ai medicinali per la mobilizzazione e ai medicinali chemioterapici. Deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Mobilizzazione e prelievo delle cellule staminali ematiche

La maggior parte di questi effetti indesiderati si verificano durante o entro pochi giorni dopo la mobilizzazione e il prelievo di cellule staminali ematopoietiche, ma possono manifestarsi anche in un secondo momento. Si rivolga immediatamente al Suo medico se gli effetti indesiderati diventano gravi o mettono in pericolo la Sua vita.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- un basso livello di piastrine nel sangue che può ridurre la capacità di coagulazione del sangue
- dolore alle ossa
- intorpidimento e dolore alle mani e ai piedi
- sensazione di malessere (nausea)
- mal di testa
- basso livello di calcio nel sangue

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- sanguinamento
- basso livello di ossigeno nel sangue
- pressione sanguigna bassa
- dolore addominale
- dolore alla schiena
- dolore osseo o muscolare
- fastidio o dolore al torace
- altri dolori
- agitazione
- risultati delle analisi del sangue anomali (riduzione del magnesio e del potassio, eccessivo citrato o aumento dei globuli bianchi)
- ritmo cardiaco anormale
- lividi, sanguinamento o dolore dal catetere o dal sito di iniezione
- reazione nel sito di iniezione
- lividi
- capogiri, stanchezza
- fastidio al capo
- sudorazione eccessiva
- malattia simil-influenzale
- tumefazione del labbro
- formicolio o intorpidimento delle mani, dei piedi o della bocca
- febbre
- eruzione cutanea
- milza ingrossata che può dare origine a dolore all'addome superiore sinistro o alla spalla sinistra
- vomito

Medicinale chemioterapico

Si rivolga immediatamente al Suo medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati dopo aver ricevuto il medicinale chemioterapico. Solitamente si verificano tra i primi giorni e diverse settimane dopo aver ricevuto il medicinale chemioterapico, ma possono anche svilupparsi molto più avanti.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Dolore nella parte superiore destra dell'addome sotto le coste, ingiallimento degli occhi o della pelle, rapido aumento di peso, gonfiore di braccia, gambe e addome e problemi respiratori. Questi possono essere indizi di una grave condizione epatica chiamata malattia veno-occlusiva.
- Sanguinamento prolungato o sanguinamento senza lesione come sanguinamento dal naso, dalle gengive o vaginale.

Altri possibili effetti indesiderati

Si rivolga immediatamente al Suo medico se gli effetti indesiderati diventano gravi o mettono in pericolo la Sua vita.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- basso livello di globuli rossi e bianchi, a volte con febbre
- aumento di alcuni enzimi nel sangue che può indicare un problema al Suo fegato
- un basso livello di piastrine nel sangue che può ridurre la capacità di coagulazione del sangue
- insolita perdita o diradamento dei capelli
- dolore di stomaco, costipazione, diarrea
- sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito)
- febbre
- indolenzimento della bocca
- infiammazione della gola
- macchie scure sulla pelle
- indolenzimento della zona rettale
- disturbi del sonno
- calo di appetito
- mal di testa
- stanchezza
- prurito
- indolenzimento e gonfiore del rivestimento del tratto digestivo che va dalla bocca all'ano

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- risposta infiammatoria potenzialmente letale a un'infezione associata a una bassa conta di globuli bianchi
- insufficienza cardiaca
- infezioni che possono farLa sentire accaldato/a, infreddolito/a o sudato/a
- masse nei polmoni
- addome ingrossato
- fegato ingrossato
- difficoltà respiratoria
- dolore addominale
- sanguinamento o lividi
- sangue nelle urine
- ingiallimento della pelle o degli occhi
- piccola lacerazione nel tessuto che riveste l'ano
- capogiro o sensazione di mancanza di equilibrio o come se la stanza girasse
- problemi di memoria
- ansia
- test positivo per Aspergillosi (malattia polmonare causata da funghi)
- cambiamenti e anomalie nel ritmo cardiaco
- dolori, per esempio a schiena, ossa, pelle, arti, ano o muscoli

- infezioni vaginali da Candida
- bruciore di stomaco
- infiammazione della cistifellea
- calcoli biliari
- tosse
- senso del gusto alterato o perdita del senso del gusto
- difficoltà a deglutire
- gonfiore del volto
- sensazione di freddo
- eccessiva ritenzione idrica corporea
- infiammazione o infezione dei follicoli piliferi
- riduzione della velocità di rilascio dell'aria polmonare
- fastidio allo stomaco con nausea e vomito
- infiammazione nel tratto digerente
- malattie gengivali
- cisti pilonidali (emorroidi)
- singhiozzo
- pressione sanguigna bassa
- temperatura corporea bassa
- basso livello di ossigeno nel sangue
- dolore alla bocca, alla gola o alla laringe (corde vocali)
- mancanza di energia
- mestruazioni irregolari
- perdita o diminuzione della funzione ovarica o testicolare
- menopausa precoce
- macchie sulla pelle da sanguinamento sottocutaneo
- pelle scolorita, a chiazze o più scura o chiara del normale
- liquido all'interno o intorno ai polmoni
- vampate di calore
- aumento della frequenza di urinare
- pelle secca, pruriginosa
- labbra secche
- eruzione cutanea con lesioni o pus
- lesioni cutanee infiammate
- abrasione/escoriazione cutanea
- disturbi delle ghiandole sudoripare
- reazione da trasfusione
- calo ponderale
- risultati degli esami epatici alterati
- aumento della concentrazione di emoglobina nelle cellule
- alterazioni dei livelli di magnesio, calcio, potassio, fosfato, albumina, proteine e sodio nel sangue
- aumento degli indici di infiammazione negli esami del sangue
- eccesso di acidi nel corpo non rimossi dai reni
- aumento o diminuzione dei globuli bianchi
- basso numero di globuli rossi immaturi (non completamente sviluppati)
- aumento degli ormoni femminili
- diminuzione del testosterone

Zynteglo

La maggior parte degli effetti indesiderati si verificano durante o entro pochi giorni dopo il trattamento con Zynteglo, ma possono anche manifestarsi in un secondo momento. Si rivolga immediatamente al Suo medico se gli effetti indesiderati diventano gravi o mettono in pericolo la Sua vita.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore allo stomaco

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- basso livello di piastrine nel sangue che può ridurre la capacità di coagulazione del sangue
- basso livello di globuli bianchi
- respiro affannoso
- dolore toracico non dovuto a un problema cardiaco
- rossore (arrossamento e calore della pelle)
- dolore alle gambe

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zynteglo

Queste informazioni sono destinate solo ai medici.

Poiché il farmaco verrà somministrato da un medico qualificato, questi è responsabile della corretta conservazione del medicinale prima e durante il suo utilizzo, nonché del suo corretto smaltimento.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla/e etichetta/e del contenitore esterno e su quella/e della/e sacca/sacche per infusione.

Conservare a ≤ -140 °C per un massimo di un anno. Non scongelare il prodotto fino a quando non sia pronto per essere utilizzato. Una volta scongelato conservare a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) e utilizzare entro 4 ore.

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità con le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zynteglo

- Il principio attivo di Zynteglo consiste delle Sue cellule staminali ematopoietiche contenenti copie funzionali del gene della beta-globina che possono essere misurate nel Suo sangue. La concentrazione è di $1,2-20 \times 10^6$ di cellule CD34⁺ (cellule staminali ematopoietiche) per millilitro.
- Gli altri componenti sono una soluzione utilizzata per conservare le cellule congelate e cloruro di sodio. Vedere paragrafo 2, Contenuto di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Zynteglo e contenuto della confezione

Zynteglo è una dispersione di cellule da limpida a leggermente torbida, da incolore a giallo o rosa fornita in una o più sacche per infusione chiare, ciascuna imballata in un sacchetto trasparente all'interno di una cassetta metallica chiusa.

Il Suo nome e la Sua data di nascita, insieme alle informazioni in codice che la identificano come il paziente, sono stampati su ciascuna sacca per infusione e su ciascuna cassetta metallica.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Paesi Bassi
medinfo@bluebirdbio.com

Produttore

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Deutschland

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

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.
Tel: +39 029 475 9755 (800 728 026)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.
Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

bluebirdbio (Netherlands) B.V.
Tel: +31 (0) 303 100 450

Francia

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

United Kingdom

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà

almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>, e sul sito web di/della/del/dell' {nome dell'Autorità dello Stato membro (link)}>.

Questo foglio illustrativo è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Zynteglo viene trasportato dal sito di produzione al sito di stoccaggio del centro di infusione in un contenitore per il trasporto criogenico, che può contenere diverse cassette di metallo destinate a un singolo paziente. Ciascuna cassetta metallica contiene una sacca per infusione con Zynteglo. Un paziente può avere più sacche per infusione. La/e sacca/sacche per infusione deve/devono essere mantenuta/e all'interno della/e cassetta/e metallica/che fino a quando non sia/siano pronta/e per lo scongelamento e l'utilizzo.

Confermare che Zynteglo sia stampato sulla/e sacca/sacche per infusione. Prima dell'infusione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni di identificazione univoca del paziente che si trovano sulla/e sacca/sacche per infusione e sulla/e cassetta/e metallica/che. Rendicontare tutte le sacche per infusione e confermare che ciascuna sacca per infusione di Zynteglo sia entro la data di scadenza utilizzando il Foglio Illustrativo di accompagnamento del Lotto.

Ispezionare ciascuna sacca per infusione per una verifica di integrità prima dello scongelamento e dell'infusione. Se una sacca per infusione è compromessa, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana e contattare immediatamente bluebird bio.

Zynteglo è solo per uso autologo.

Dopo aver rimosso accuratamente la cassetta metallica esterna, scongelare ciascuna sacca per infusione a 37 °C in un bagno termostatico o a secco per circa 2-4 minuti. Non scongelare il medicinale oltre il tempo indicato (circa 2-4 minuti). Non lasciare il medicinale incustodito e non immergere le porte di infusione se scongelate in un bagno termostatico. Dopo lo scongelamento, miscelare gentilmente il medicinale massaggiando delicatamente la sacca per infusione fino ad uniformità del contenuto. Esporre la porta sterile sulla sacca per infusione strappando la pellicola protettiva che ricopre la porta. Accedere alla sacca per infusione e infondere secondo le procedure standard del sito di somministrazione per la somministrazione dei prodotti di terapia cellulare. Non utilizzare un emofiltro in linea o una pompa infusionale. Non campionare, alterare o irradiare il medicinale.

Somministrare ciascuna sacca per infusione attraverso infusione endovenosa in un arco di tempo inferiore a 30 minuti. Se viene fornita più di una sacca per infusione, somministrare ciascuna sacca per infusione in modo completo prima di procedere allo scongelamento e all'infusione della sacca successiva.

Zynteglo non deve essere ricongelato. Infondere non appena possibile e non più di 4 ore dopo lo scongelamento.

Risciacquare tutto lo Zynteglo rimanente nella sacca per infusione e in ogni tubicino associato con almeno 50 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per assicurare che quante più cellule possibili siano infuse nel paziente.

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana applicabili a questi prodotti.

Gli operatori sanitari che manipolano Zynteglo devono prendere le precauzioni standard (indossare guanti, abbigliamento protettivo e protezione per gli occhi) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Le superfici di lavoro e i materiali che sono potenzialmente stati in contatto con Zynteglo devono essere decontaminati con un disinfettante virucida secondo le istruzioni del produttore.