

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> komórek/ml dyspersja do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### 2.1. Opis ogólny

Zmodyfikowana genetycznie autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34<sup>+</sup> zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym gen  $\beta^{A-T87Q}$ -globiny.

### 2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Gotowy produkt składa się z jednego lub większej liczby worków infuzyjnych zawierających dyspersję 1,2-20 × 10<sup>6</sup> komórek/ml zawieszonych w roztworze krioprezerwowanym. Każdy worek infuzyjny zawiera około 20 ml Zynteglo.

Informacje ilościowe dotyczące mocy, komórek CD34<sup>+</sup> i dawki produktu leczniczego znajdują się w arkuszu informacyjny dotyczącym serii. Arkusz informacyjny dotyczący serii znajduje się wewnątrz pokrywki pojemnika kriogenicznego stosowanego do transportu produktu Zynteglo.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 391-1564 mg sodu.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja klarowna do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej lub różowej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazanie do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Zynteglo jest wskazane do leczenia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z beta-talasiemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia, TDT), u których nie występuje genotyp  $\beta^0/\beta^0$  i dla których odpowiedni jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell, HSC), lecz nie jest dostępny dawca HSC dobrany pod kątem antygeny leukocytów ludzkich (human leukocyte antigen, HLA) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zynteglo należy podawać w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza/lekarzy z doświadczeniem w przeszczepach HSC oraz w leczeniu pacjentów z TDT.

Pacjenci powinni zostać wpisani do rejestru, a stan ich zdrowia będzie monitorowany w perspektywie długoterminowej w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności Zynteglo.

### Dawkowanie

Zalecana minimalna dawka Zynteglo wynosi  $5,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg. W badaniach klinicznych podawana dawka nie przekraczała  $20 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg. Zalecana minimalna dawka jest taka sama dla osób dorosłych, jak i dla młodzieży w wieku 12 lat lub starszej.

Produkt leczniczy Zynteglo jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4) i należy go podawać tylko jeden raz.

### *Mobilizacja i afereza*

U pacjentów musi zostać przeprowadzona mobilizacja HSC po aferezie w celu uzyskania komórek macierzystych CD34<sup>+</sup> w celu wyprodukowania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu mobilizacji stosowanego w badaniach klinicznych).

Minimalna docelowa liczba komórek CD34<sup>+</sup>, które należy pobrać to  $12 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg.

Jeśli minimalna dawka produktu Zynteglo wynosząca  $5,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg nie zostanie zebrana po pierwszym przygotowaniu produktu leczniczego, pacjent może zostać poddany jednemu lub większej liczbie dodatkowych cykli mobilizacji i aferezy, w odstępach co najmniej 14 dni w celu uzyskania większej liczby komórek umożliwiających przeprowadzenie dodatkowej produkcji.

Wymagane jest zebranie zapasowych komórek macierzystych CD34<sup>+</sup> w liczbie co

najmniej  $1,5 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg (w przypadku pobierania przy zastosowaniu aferezy)

lub  $>1,0 \times 10^8$  TNC/kg (w przypadku pobierania ze szpiku kostnego). Komórki muszą zostać pobrane

od pacjenta i poddane krioprezervacji przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym i infuzją Zynteglo.

Komórki zapasowe mogą być potrzebne do leczenia ratunkowego w przypadku: 1) uszkodzenia leku Zynteglo po rozpoczęciu kondycjonowania mieloablacyjnego i przed infuzją Zynteglo, 2)

niepowodzenie podstawowego przyjęcia się komórek lub 3) utrata przyjęcia się komórek po infuzji Zynteglo (patrz punkt 4.4).

### *Kondycjonowanie przed leczeniem*

Lekarz prowadzący leczenie powinien sprawdzić, czy przeszczep HSC jest odpowiedni dla pacjenta przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego (patrz punkt 4.4).

Przed infuzją produktu Zynteglo należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu mieloablacji stosowanego w badaniach

klinicznych). Zaleca się, aby hemoglobina (Hb) u pacjentów utrzymywała się na poziomie  $\geq 11$  g/dl

przez 30 dni przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Chelatację żelaza należy przerwać co

najmniej 7 dni przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Zaleca się zastosowanie profilaktyki

choroby zarostowej żył wątrobowych (veno-occlusive disease, VOD). W zależności od podanego

preparatu w kondycjonowaniu mieloablacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia

profilaktycznego przeciw napadom padaczkowym (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu leczenia profilaktycznego stosowanego w badaniach klinicznych).

Nie należy rozpoczynać kondycjonowania mieloablacyjnego do czasu otrzymania pełnego zestawu

worek infuzyjnych stanowiących dawkę Zynteglo przechowywanych w ośrodku, w którym ma

zostać podany lek oraz dopóki nie zostanie potwierdzona dostępność komórek zapasowych.

### *Podanie leku Zynteglo*

Patrz punkt poniżej „Sposób podawania” i punkt 6.6 w celu zapoznania się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi obchodzenia się z produktem Zynteglo i jego podawania.

### *Po podaniu leku Zynteglo*

Wszelkie produkty z krwi, których podanie jest wymagane w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu infuzji Zynteglo należy poddać napromieniowaniu.

Ponowne rozpoczęcie terapii chelatowanym żelazem po infuzji produktem Zynteglo może być konieczne i należy je oprzeć na praktyce klinicznej (patrz punkty 4.5 i 5.1). W stosownych przypadkach terapię chelatowanym żelazem można zastąpić flebotomią.

### Specjalne populacje

#### *Pacjenci w starszym wieku*

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Przeszczep HSC powinien być odpowiedni dla pacjenta z TDT, który ma być leczony produktem Zynteglo (patrz punkt 4.4). Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem zaburzeń czynności nerek zdefiniowanych jako wartość klirensu kreatyniny  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aby upewnić się, że przeszczep HSC jest odpowiednim rozwiązaniem. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem zaburzeń czynności nerek, aby upewnić się, że przeszczep HSC jest odpowiednim rozwiązaniem (patrz punkt 4.4). Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zynteglo u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

*Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-seropozytywni) lub z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność wirusa ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV-seropozytywni)*

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów z wirusem HIV-1, HIV-2, HTLV-1 lub HTLV-2. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku w badaniach serologicznych na obecność wirusa HIV w celu dopuszczenia materiałów biologicznych pacjenta do aferezy w celu wytworzenia produktu Zynteglo. Materiały biologiczne do aferezy uzyskane od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność wirusa HIV nie zostaną dopuszczone do wytworzenia produktu Zynteglo.

### Sposób podawania

Zynteglo jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego (patrz punkt 6.6 w celu zapoznania się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi procedury podawania).

Po zakończeniu 4-dniowego cyklu kondycjonowania mieloablacyjnego musi nastąpić co najmniej 48-godzinny okres wypłukania przed infuzją produktu Zynteglo.

Przed infuzją należy sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Zynteglo. Należy również sprawdzić całkowitą liczbę worków infuzyjnych, które mają zostać podane w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii (patrz punkt 4.4).

Infuzję produktu Zynteglo należy przeprowadzić możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu. Zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w czasie krótszym niż 30 minut. W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego, należy podać zawartość wszystkich worków infuzyjnych. Należy podać całą zawartość każdego worka infuzyjnego.

Po infuzji produktu Zynteglo należy przestrzegać standardowych procedur postępowania z pacjentem po przeszczepie HSC.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Wcześniejsze leczenie terapią genową HSC.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dla stosowania agentów mobilizacyjnych i agentów kondycjonowania mieloablacyjnego.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych.

##### Informacje ogólne

Należy uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dla stosowania środków w mobilizacji i środków w kondycjonowaniu mieloablacyjnym.

Pacjenci leczeni produktem Zynteglo nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepu w przyszłości. Te informacje znajdują się w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta, którą pacjent powinien otrzymać po leczeniu.

##### Ryzyko związane z TDT i przeładowaniem żelazem

U pacjentów z TDT występuje przeładowanie żelazem spowodowane powtarzającymi się transfuzjami czerwonych krwinek, co może prowadzić do końcowego uszkodzenia narządu. Zastosowanie przeszczepu HSC z kondycjonowaniem mieloablacyjnym nie jest odpowiednie u pacjentów z TDT, u których poziom żelaza w sercu jest poważnie podniesiony, tj. u pacjentów z wartością  $T2^* < 10$  ms na podstawie rezonansu magnetycznego. Należy przeprowadzić badanie rezonansem magnetycznym wątroby u wszystkich pacjentów przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Zaleca się, aby u pacjentów, u których wyniki rezonansu magnetycznego wskazują na zawartość  $\geq 15$  mg/g wykonać biopsję wątroby w celu przeprowadzenia dalszej oceny. Jeśli biopsja wątroby wykaże włóknienie typu przesłowego, marskość lub aktywne zapalenie wątroby, przeszczep HSC z kondycjonowaniem mieloablacyjnym nie jest odpowiedni.

##### Ryzyko onkogenezy insercyjnej

W badaniach klinicznych produktu Zynteglo u pacjentów z TDT nie zgłoszono przypadków białaczki ani chłoniaka. Nie zgłoszono przypadków mutagenezy insercyjnej wywołanej przez wektor lentiwirusowy (lentivirus vector, LVV) powodującej onkogenezę. Niemniej jednak istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia białaczki lub chłoniaka po leczeniu produktem Zynteglo. Pacjentów należy monitorować raz w roku pod kątem białaczki lub chłoniaka (w tym poprzez przeprowadzenie pełnej morfologii krwi) przez 15 lat po leczeniu produktem Zynteglo. W przypadku wykrycia białaczki lub chłoniaka u jakiegokolwiek pacjenta leczonego produktem Zynteglo należy pobrać próbki krwi w celu przeprowadzenia analizy miejsca integracji.

##### Badania serologiczne

Wszystkich pacjentów należy przebadać pod kątem obecności HIV-1/2 i HTLV-1/2 przed mobilizacją i aferezą w celu zapewnienia akceptacji materiału do aferezy w produkcji leku Zynteglo (patrz punkt 4.2).

##### Wpływ na wyniki badań na obecność wirusa HIV

Należy zauważyć, że jest prawdopodobne, że u pacjentów, którzy otrzymali lek Zynteglo testy reakcji łańcucha polimerazy (polymerase chain reaction, PCR) na obecność wirusa HIV dadzą wynik dodatni

z powodu insercji prowirusa LVV, powodując uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku testu na HIV. Z tego względu pacjentów, którym podano lek Zynteglo nie należy badać na HIV za pomocą testu PCR.

#### Niepowodzenie przeszczepu mierzone za pomocą przyjęcia się neutrofilii

Leczenie lekiem Zynteglo obejmuje infuzję i przyjęcie się komórek CD34<sup>+</sup> HSC, które zostały genetycznie zmodyfikowane *ex vivo* za pomocą LVV. W badaniach klinicznych przeszczep szpiku nie zakończył się niepowodzeniem u żadnych pacjentów na podstawie pomiaru przyjęcia się neutrofilii (N=42). Mediana czasu (min., maks.) przyjęcia się neutrofilii (13, 38) wynosiła 19,5 dni od podania infuzji produktu leczniczego. Nieprzyjęcie się neutrofilii jest krótkoterminowym, lecz potencjalnie poważnym ryzykiem, definiowanym jako brak możliwości osiągnięcia 3 kolejnych wyników bezwzględnej liczby neutrofilii ANC)  $\geq 500$  komórek/ $\mu$ l w różnych dniach do Dnia 43 po infuzji Zynteglo. U pacjentów, u których przeszczep się nie przyjmie należy zastosować leczenie ratunkowe przy zastosowaniu komórek zapasowych (patrz punkt 4.2).

#### Opóźnienie odnowy płytek

Odnowę płytek krwi definiuje się jako uzyskanie 3 kolejnych wartości płytek na poziomie  $\geq 20 \times 10^9/l$  uzyskanych w różne dni po infuzji Zynteglo bez podania transfuzji płytek w ciągu 7 dni bezpośrednio poprzedzających okres oceny i w jego trakcie. Mediana (min., maks.) odnowy płytek u pacjentów z TDT leczonych lekiem Zynteglo, u których uzyskano odnowę płytek wynosiła (19, 191) w dniu 41,0 w badaniach klinicznych (N=39). Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy występowaniem krwawienia a opóźnieniem odnowy płytek. Pacjentów należy poinformować o ryzyku krwawienia do czasu odbudowy płytek krwi. Pacjentów należy monitorować pod kątem małopłytkowości i krwawienia zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Należy kontrolować poziom płytek wedle oceny lekarza do czasu osiągnięcia odnowy i odbudowy płytek. Każdorazowo, jeśli objawy kliniczne sugerują występowanie krwawienia należy niezwłocznie wykonać morfologię krwi oraz inne odpowiednie badania.

#### Stosowanie środków antyretrowirusowych i hydroksymocznika

Pacjenci nie powinni przyjmować żadnych leków antyretrowirusowych i hydroksymocznika co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej 7 dni po infuzji produktu Zynteglo (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent wymaga stosowania środków antyretrowirusowych po ekspozycji na HIV/HTLV, rozpoczęcie leczenia produktem Zynteglo należy odłożyć do czasu przeprowadzenia testu Western blot na obecność HIV i testu ładunku wirusowego 6 miesięcy po ekspozycji.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 391-1564 mg sodu w jednym mililitrze, co stanowi równoważnik 20 do 78% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Pacjenci nie powinni przyjmować żadnych antyretrowirusowych produktów leczniczych i hydroksymocznika co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej 7 dni po infuzji produktu Zynteglo (patrz punkt 4.4).

Należy uwzględnić interakcje pomiędzy chelatorami żelaza a środkiem kondycjonowania mieloablacyjnego. Należy przerwać podawanie chelatorów żelaza 7 dni przed rozpoczęciem kondycjonowania. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego chelatora żelaza i środka kondycjonowania mieloablacyjnego, gdyż zawiera ona rekomendacje dotyczące jednoczesnego stosowania z substratami CYP3A.

Niektóre chelatory żelaza mają działanie hamujące czynności szpiku kostnego. Po wykonaniu infuzji przy zastosowaniu produktu Zynteglo należy unikać stosowania tych chelatorów żelaza przez 6 miesięcy. Jeśli wymagana jest chelatacja żelaza należy rozważyć podawanie chelatorów żelaza, które nie hamują czynności szpiku kostnego (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Nie oczekuje się, że produkt Zynteglo będzie wchodzić w interakcje z rodziną enzymów cytochromów wątrobowych P-450 lub transporterów leków.

Brak informacji klinicznych dotyczących stosowania czynników stymulujących erytropoezę u pacjentów leczonych produktem Zynteglo.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie leczenia produktem Zynteglo lub po leczeniu.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie ma wystarczających danych dotyczących ekspozycji na lek, które umożliwiłyby przygotowanie precyzyjnych rekomendacji dotyczących czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem Zynteglo. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni zdolni do spłodzenia potomstwa muszą stosować odpowiednią metodę antykoncepcji (wkładka domaciczna lub połączenie antykoncepcji hormonalnej i barierowej) od początku mobilizacji przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu leku Zynteglo. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego chelatora żelaza i środka kondycjonowania mieloablacyjnego, gdyż zawiera ona informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez pacjentów przechodzących kondycjonowanie.

##### Ciąża

Przed rozpoczęciem mobilizacji należy uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z serum krwi, test należy powtórzyć przed przystąpieniem do procedur kondycjonowania oraz przed podaniem produktu leczniczego.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ciąż, które były narażone na działanie produktu leczniczego.

Nie prowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój. Produktu Zynteglo nie należy stosować podczas ciąży z powodu kondycjonowania mieloablacyjnego (patrz punkt 4.3).

Nie wiadomo, czy transdukowane komórki mogą zostać przeniesione do płodu in utero.

Nie ma możliwości transmisji linii germinalnej genu globiny  $\beta^{A-T87Q}$  po leczeniu produktem Zynteglo, w związku z tym prawdopodobieństwo ekspozycji potomstwa na ekspresję genu globiny  $\beta^{A-T87Q}$  uznaje się za nieistotne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Zynteglo przenika do mleka ludzkiego. Wpływ na karmienie piersią noworodków podczas podawania preparatu Zynteglo matkom nie był badany.

Produktu Zynteglo nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Zynteglo na płodność ludzi. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

Dostępne są dane dotyczące ryzyka bezpłodności w przypadku kondycjonowania mieloablacyjnego. W związku z tym, jeśli istnieje taka możliwość, zaleca się zamrożenie nasienia lub jajeczek przed rozpoczęciem leczenia.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zynteglo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8. Działania niepożądane**

##### Zarys profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu Zynteglo zostało ocenione u 42 pacjentów z TDT. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym powiązanim ze stosowaniem produktu Zynteglo była małopłytkowość (2,4%). Biorąc pod uwagę niewielką populację pacjentów oraz wielkość kohort, działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli nie zapewniają kompletnego obrazu charakteru i częstotliwości tych zdarzeń.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstotliwość ocenia się jako: bardzo częstą ( $\geq 1/10$ ), i częstą ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Tabele 1, 2, 3 zawierają wykaz działań niepożądanych związanych odpowiednio z mobilizacją/aferezą, kondycjonowaniem mieloablacyjnym oraz produktem Zynteglo występujących u pacjentów z TDT w badaniach klinicznych przy zastosowaniu Zynteglo.



**Tabela 1 Działania niepożądane związane z mobilizacją/aferezą**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥10%)</b>	<b>Często (≥1% - &lt;10%)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Splenomegalia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Hipokaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, sensoryczna neuropatia obwodowa	Zawroty głowy, dyskomfort w obrębie głowy, parestezje
Zaburzenia serca		Migotanie serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Niedotlenienie, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości	Wymioty, opuchlizna ust, ból brzucha, ból w górnej części brzucha, parestezje w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Ból pleców, dyskomfort mięśniowo szkieletowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, choroba grypopodobna, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu cewnikowania, zasinienie w miejscu cewnikowania, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból w miejscu cewnikowania, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia, ból
Badania diagnostyczne		Obniżone stężenie magnezu we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Toksyczność cytrynianów, zasinienie, ból związany z wykonywaniem procedur medycznych

**Tabela 2 Działania niepożądane związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥10%)</b>	<b>Często (≥1% - &lt;10%)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa neutropeniczna, zakażenie ogólnoustrojowe, zakażenie gronkowcem złocistym, zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, zakażenie śluzówki, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie pochwy, wysypka pęcherzykowa, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie dziąseł
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka z neutropenią, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, anemia	Limfopenia, leukocytoza, obniżony poziom monocytów, neutrofilia, podwyższone średnie stężenie hemoglobiny w krwince
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Oslabienie łaknienia	Hipokalcemia, hipokaliemia, kwasica metaboliczna, przeciążenie płynami, zatrzymywanie się płynów, hipomagnezemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, ospałość, zaburzenia smaku,
Zaburzenia oka		Krwotok ze spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, zapalenie gardła	Niedotlenienie, duszność, wysięki opłucnowe, rżenie, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych, kaszel, ból krtani, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej, wymioty, mdłości, biegunka, krwawienie z dziąseł, zatwardzenie, ból brzucha, zapalenie odbytu	Krwawienie z odbytu, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przewodu pokarmowego, wzdęcie brzucha, ból w górnej części brzucha, szczelina odbytu, dyspepsja, dysfagia, zapalenie przełyku, hemoroidy, proktalgia, suche usta
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, hepatomegalia, żółtaczką, podwyższony poziom transaminaz, podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, świąd, hiperpigmentacja skóry	Wybroczyny, krwawe podbiegnięcia, ból skóry,

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥10%)</b>	<b>Często (≥1% - &lt;10%)</b>
		plamica macalna, zaburzenia pigmentacji, uogólniony świąd, plamica, zaburzenia czynności gruczołów potowych, pokrzywka, suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kości, mialgia, ból kończyn, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Hematuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok z pochwy	Niewydolność jajników, nieregularne miesiączki, przedwczesna menopauza wzrost stężenia hormonu stymulującego pęcherzyki krwi, obniżenie stężenie testosteronu w krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Zapalenie śluzówki, obrzęk twarzy, hipotermia, uczucie zimna, ból, suchość skóry
Badania diagnostyczne		Podwyższony poziom białka C reaktywnego, dodatni wynik testu na obecność grzybów <i>Aspergillus</i> , obniżony poziom potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała, obniżony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi, obniżony poziom magnezu we krwi, obniżony poziom wymuszonego przepływu wydechowego, obniżony poziom białka całkowitego, obniżony poziom albumin we krwi, obniżona liczba komórek szpikowych, obniżona zawartość procentowa komórek szpikowych,
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja na transfuzję, otarcie skóry

**Tabela 3 Działania niepożądane związane z produktem Zynteglo**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 10\%$ )	Często ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Krwawienie*

Krwawienie jest możliwym powikłaniem małopłytkowości występującej w następstwie kondycjonowania mieloablacyjnego i leczenia z zastosowaniem produktu Zynteglo. U jednego pacjenta wystąpiło poważne nadciśnienie w wyniku krwawienia z nosa po 11 dniach leczenia z wykorzystaniem produktu Zynteglo. Wszystkie pozostałe przypadki krwawienia nie miały poważnego charakteru. Istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia przed odnową płytek krwi i może ono utrzymywać się po wykonaniu takiej odnowy u pacjentów, u których nadal występuje małopłytkowość.

Po odnowie płytek krwi, poziom płytek krwi utrzymywał się u wszystkich pacjentów w granicy  $\geq 20 \times 10^9/l$  bez wykonywania transfuzji płytek krwi. Mediana (min., maks.) czasu utrzymywania poziomów płytek krwi bez wsparcia w granicach  $\geq 50 \times 10^9/l$  i  $\geq 100 \times 10^9/l$  wynosiła odpowiednio 52 (20, 268) dni i 63 (20, 1231) dni. (Patrz punkt 4.4 w celu uzyskania dodatkowych wytycznych dotyczących monitorowania i leczenia zaburzeń w poziomie płytek krwi).

##### *Choroba zarostowa żył wątrobowych*

U 11,9% pacjentów wystąpiły poważne przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (veno-occlusive disease, VOD) po kondycjonowaniu mieloablacyjnym; 80% z takich pacjentów nie otrzymało leczenia profilaktycznego przeciw VOD. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła VOD otrzymali leczenie z zastosowaniem defibrotynu, po którym to leczeniu choroba ustąpiła. Wydaje się, że u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia profilaktycznego przeciw VOD występuje podwyższone ryzyko wykształcenia VOD. U pacjentów z TDT może występować wyższe ryzyko wykształcenia VOD po zastosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego w porównaniu do innych populacji pacjentów.

##### *Działania niepożądane związane z infuzją produktu Zynteglo*

Premedykacja przeciw działaniom niepożądanym związanym z infuzją była stosowana wedle decyzji lekarza. Działania niepożądane związane z infuzją produktu Zynteglo zaobserwowano u 11,9% pacjentów i wystąpiły one w dniu wykonania infuzji produktu Zynteglo, przy czym wszystkie z nich ustąpiły. Działania miały łagodny charakter i obejmowały ból brzucha, uderzenia gorąca, duszność i ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem odpowiednio u 9,5%, 2,4%, 2,4% i 2,4% pacjentów.

##### Dzieci i młodzież

Zgodnie z dostępnymi danymi częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat są podobne do działań niepożądanych u osób dorosłych z wyjątkiem VOD i gorączki, które wystąpiły częściej u młodzieży.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9. Przedawkowanie**

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Zynteglo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki hematologiczne, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

#### Mechanizm działania

Zynteglo dodaje funkcjonalne kopie zmodyfikowanego genu  $\beta$ -globiny do HSC pacjentów poprzez transdukcję autologicznych komórek CD34<sup>+</sup> z BB305 LVV, eliminując genetyczną przyczynę choroby. Po infuzji Zynteglo transdukowane HSC CD34<sup>+</sup> przyjmują się w szpiku kostnym, różnicują się i podejmują produkcję czerwonych krwinek zawierających biologicznie aktywną  $\beta^{A-T87Q}$ -globinę (zmodyfikowane białko  $\beta$ -globiny), która połączy się z  $\alpha$ -globiną w celu produkcji funkcjonalnej hemoglobiny zawierającej  $\beta^{A-T87Q}$ -globinę (HbA<sup>T87Q</sup>).  $\beta^{A-T87Q}$ -globina może zostać oznaczona ilościowo w porównaniu do innych rodzajów globiny w krwi obwodowej za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Ekspresja  $\beta^{A-T87Q}$ -globiny ma na celu skorygowanie braku równowagi pomiędzy globiną  $\beta$  i  $\alpha$  w komórkach erytroidalnych u pacjentów z TDT i ma potencjał do podniesienia całkowitego poziomu Hb do normalnego poziomu i wyeliminowania zależności od regularnych transfuzji czerwonych krwinek. Po pomyślnym przyjęciu się komórek u pacjenta i osiągnięciu przez niego niezależności od transfuzji, oczekuje się, że działanie produktu utrzyma się przez całe życie pacjenta.

#### Działania farmakodynamiczne

Wszyscy pacjenci z TDT z genotypem innym niż  $\beta^0/\beta^0$ , którzy otrzymali Zynteglo przy co najmniej 3-miesięcznej obserwacji kontrolnej wytwarzali HbA<sup>T87Q</sup> (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=14, HGB-207; N=1, HGB-212). U pacjentów z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji kontrolnej poziom HbA<sup>T87Q</sup> na ogół stale wzrastał po podaniu Zynteglo i stabilizował się ok. Miesiąca 6 do 9 po infuzji. Mediana w Miesiącu 6 (min., maks.) HbA<sup>T87Q</sup> wynosiła 4,90 (1,0, 9,6) g/dl w badaniach fazy I/II (N=14, HGB-204 i HGB-205) oraz 9,49 (3,4, 10,6) g/dl w trwającym badaniu fazy III (N=11, HGB-207).

Poziom HbA<sup>T87Q</sup> na ogół pozostawał stabilny do Miesiąca 24 z medianą (min., maks.) o wartości 6,44 (1,1, 10,1) g/dl (N=14, HGB-204 i HGB-205) oraz w długoterminowej obserwacji kontrolnej LTF-303, wykazując stabilną integrację genu  $\beta^{A-T87Q}$ -globiny w długoterminowych komórkach HSC i stabilną ekspresję genu  $\beta^{A-T87Q}$ -globiny w komórkach linii erytroidalnej.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność opierała się na 32 pacjentach dorosłych i młodzieży z TDT i genotypem innym niż  $\beta^0/\beta^0$  leczonych lekiem Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (patrz Tabela 4). Do badania klinicznego włączono jedynie kilku pacjentów z genotypem, który charakteryzuje się niską endogenną produkcją beta-globiny, z podobnymi cechami

fenotypowymi do pacjentów z genotypem  $\beta^0/\beta^0$ , w tym np. pacjenci z homozygotyczną mutacją IVS-I-110 lub IVS-I-5.

**Tabela 4** Podstawowa charakterystyka pacjentów z genotypem innym niż  $\beta^0/\beta^0$  z TDT w wieku  $\geq 12$  lat leczonych produktem Zynteglo (badania HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Badanie	Pacjenci z genotypem innym niż $\beta^0/\beta^0$			
	Łączna liczba (młodzież)	Wiek Mediana (min., maks.)	Objętość transfuzji przed leczeniem (ml/kg/year) Mediana (min., maks.)	Transfuzje przed leczeniem Mediana (min., maks.)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16; 19)	181,85 (138,8; 197,3)	12,50 (10,5; 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16; 34)	151,28 (140,0; 234,5)	13,75 (10,0; 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12; 34)	192,92 (152,3; 251,3)	17,50 (11,5; 37,0)
HGB-212	3 (1)	21,0 (17; 33)	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,50; 39,5)

#### *Beta-talasemia zależna od transfuzji (transfusion dependent $\beta$ -thalassaemia, TDT)*

Pacjentów uznawano za zależnych od transfuzji, jeśli występowały u nich w wywiadzie transfuzje co najmniej 100 ml czerwonych krwinek/kg/rok lub  $\geq 8$  transfuzji czerwonych krwinek w roku w 2-letnim okresie poprzedzającym przystąpienie do badania. W badaniach klinicznych mediana (min., maks.) objętości transfuzji otrzymanych przez pacjentów wynosiła 175,7 (139; 251) ml/kg/rok, a mediana (min., maks.) liczby transfuzji czerwonych krwinek wynosiła 14,8 (10; 40) w roku.

Młodzież wyłączano z badań fazy III, jeśli był znany i dostępny dawca komórek macierzystych hemopoezy (HSC) o dobranym profilu HLA. Mediana wieku (min., maks.) w badaniach wynosiła 19,0 (12; 34) lat, 56,3% pacjentów było kobietami, 59,4% było pochodzenia azjatyckiego i 40,6% pacjentów było rasy białej. Wszyscy pacjenci uzyskali wynik w skali sprawności Karnofsky'ego na poziomie  $\geq 80$ , a większość z nich uzyskała wynik w takiej skali wynoszący 100 na początku badania. Wartość T2\*serca na początku badania wynosiła  $>20$  ms. Mediana (min., maks.) poziomu ferrytyny w surowicy krwi na początku badania wynosiła 3778,7 (784; 22517) pmol/l, a mediana (min., maks.) stężenia żelaza w wątrobie wynosiła 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

#### *Mobilizacja i afereza*

Wszystkim pacjentom podano G-CSF i pleryksafor w celu mobilizacji komórek macierzystych przed procedurą aferezy. Planowana dawka G-CSF wynosiła 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$  u pacjentów ze śledzioną i 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$  u pacjentów bez śledziony, G-CSF podawano od Dnia 1 do Dnia 5 fazy mobilizacji rano. Planowana dawka pleryksaforu wynosiła 0,24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ , pleryksafor podawano w Dniu 4 i 5 fazy mobilizacji wieczorem. Jeśli konieczne było pobranie krwi trzeciego dnia, podawanie pleryksaforu i G-CSF przedłużano do Dnia 6. Dawkę G-CSF należy zmniejszyć o połowę, jeśli liczba krwinek białych (WBC) wynosi  $>100 \times 10^9/\text{l}$  przed dniem aferezy. U większości pacjentów została pobrana minimalna liczba komórek CD34<sup>+</sup> potrzebna do produkcji Zynteglo przy 1 cyklu mobilizacji i aferezy.

#### *Kondycjonowanie przed leczeniem*

Przed przystąpieniem do leczenia produktem Zynteglo u wszystkich pacjentów przeprowadzono pełne kondycjonowanie mieloablacyjne przy zastosowaniu busulfanu. Planowana dawka busulfanu wynosiła 3,2 mg/kg/dzień dla pacjentów  $\geq 18$  lat w ramach 3-godzinnej infuzji dożylniej raz dziennie przez 4 dni przy zalecanej wartości docelowej  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  wynoszącej 3800-4500  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ . Planowana dawka busulfanu wynosiła 0,8 mg/kg dla pacjentów w wieku 12-17 lat w ramach 2-godzinnej infuzji dożylniej

co 6 godzin dla ogółem 16 dawek przy zalecanej wartości docelowej  $AUC_{0-6h}$  wynoszącej 950-1125  $\mu M \cdot \text{min}$ . Aby ustalić odpowiednią metodę określenia dawki na podstawie wagi pacjenta, wykorzystano ChPL busulfanu. Dawkę busulfanu dostosowano według potrzeby w oparciu o wyniki kontrolnych badań farmakokinetycznych.

Mediana (min., maks.) wysokości dawki busulfanu wynosiła 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dzień (N=32).  $AUC_{0-24h}$  zmierzono Dnia 1 i dostosowano dawkę na Dzień 3; mediana (min., maks.) dobowo określonej wartości AUC wynosiła 4417,0 (3030; 9087)  $\mu M \cdot \text{min}$  (N=31). Przed podaniem busulfanu u wszystkich pacjentów z genotypami innymi niż  $\beta^0/\beta^0$  zastosowano profilaktyczne leczenie przeciwko napadom padaczkowym przy użyciu czynników innych niż fenytoina. W profilaktyce napadów padaczkowych nie stosowano fenytoiny, ponieważ jest dobrze znana indukcja S-transferazy glutationowej i cytochromu P450, w wyniku której dochodzi do zwiększenia wydalania busulfanu, i ze względu na szeroką dostępność innych skutecznych leków przeciwpadaczkowych, które nie wpływają na metabolizm busulfanu.

W badaniach HGB-207 i HGB-212, zgodnie z praktyką instytucji, wymagane było zastosowanie profilaktyki VOD/zespołu niedrożności zatokowej wątroby przy zastosowaniu kwasu ursodeoksycholowego lub defibrotynu.

#### *Podawanie produktu Zynteglo*

Wszystkim pacjentom podano Zynteglo z medianą (min., maks.) dawki wynoszącą  $7,80 \times 10^6$  (5,0; 19,4)  $CD34^+$  komórek/kg w infuzji dożylniej (N=32).

#### *Po podaniu produktu Zynteglo*

Ogółem 28,6% pacjentów (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) otrzymało G-CSF w ciągu 21 dni po infuzji Zynteglo. Stosowanie G-CSF nie było jednak zalecane przez 21 dni po infuzji Zynteglo w badaniach fazy III.

#### Badania HGB-204 i HGB-205

HGB-204 i HGB-205 były badaniami I/II fazy prowadzonymi w jednej grupie metodą otwartej próby trwającymi 24 miesiące, w których uczestniczyło 22 pacjentów z TDT leczonych lekiem Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), z których 14 miało genotyp inny niż  $\beta^0/\beta^0$  (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) a 8 genotyp  $\beta^0/\beta^0$  w badaniu HGB-204. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie HGB-204 i HGB-205 i zostali zapisani do badania LTF-303 w ramach długoterminowej obserwacji kontrolnej. Mediana (min., maks.) czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 40,48 (29,3; 58,6) miesięcy. Wszyscy pacjenci nadal żyli według stanu na ostatnią kontrolę w ramach obserwacji.

Głównym punktem końcowym badania była niezależność od transfuzji (transfusion independence, TI) do Miesiąca 24, zdefiniowana jako średnia ważona  $Hb \geq 9$  g/dl bez transfuzji czerwonych krwinek przez nieprzerwany okres  $\geq 12$  miesięcy w dowolnym czasie w trakcie badania po infuzji Zynteglo. Z pacjentów o genotypie innym niż  $\beta^0/\beta^0$ , 11/14 (78,6%; 95% CI 49,2%-95,3%) osiągnęło TI do Miesiąca 24 (Tabela 5). Wśród tych 11 pacjentów mediana (min., maks.) ważonej średniej  $Hb$  w trakcie TI wynosiła 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (Tabela 5).

Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli TI w dowolnym czasie utrzymali TI w Miesiącu 30, której wartość min. i maks. czasu trwania wynosiła odpowiednio 21,2+ i 56,3+ miesięcy (N=11). Mediana (min., maks.) czasu do ostatniej transfuzji czerwonych krwinek wynosiła 0,46 (0,2; 5,8) miesięcy po infuzji Zynteglo.

U 3 pacjentów, którzy nie osiągnęli TI, zaobserwowano obniżenie objętości transfuzji o 100%; 86,9% i 26,8% i obniżenie częstotliwości transfuzji o 100%; 85,3% i 20,7% od Miesiąca 6 do wizyty w Miesiącu 24 w porównaniu do transfuzji czerwonych krwinek otrzymywanych przez pacjentów przed rozpoczęciem badania.

Mediana (min., maks.) całkowitej wartości Hb w Miesiącu 6 u pacjentów, u których nie przeprowadzono transfuzji w poprzedzającym okresie 60 dni wynosiła 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N=11). Całkowita Hb utrzymywała się na stabilnym poziomie w miesiącu 24 z medianą (min., maks.) o wartości 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N=12) i w Miesiącu 36 z medianą (min., maks.) wynoszącą 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N=11).

Po infuzji leku Zynteglo poziom żelaza u pacjentów był kontrolowany zgodnie z uznaniem lekarza. Wszyscy pacjenci w badaniu HGB-204 ponownie rozpoczęli chelatowanie żelaza i nadal stosują chelatory żelaza. Jeden pacjent w badaniu HGB-205 ponownie rozpoczął chelatowanie żelaza i nadal stosuje chelatory żelaza. Trzech pacjentów w badaniu HGB-205 rozpoczęło flebotomię.

Po upływie 48 miesięcy od wykonania infuzji produktu Zynteglo u pacjentów, którzy osiągnęli TI, mediana (min., maks.) spadku poziomu ferrytyny w surowicy krwi względem początku badania wynosiła 75,02% (39,2; 84,8) (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205). Mediana zmniejszenia zawartości żelaza w wątrobie wynosiła 67,14%, oscylując od zmniejszenia na poziomie 83,3% do zwiększenia na poziomie 269,2% (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205).

### Badania HGB-207 i HGB-212

HGB-207 i HGB-212 to trwające badania fazy III prowadzone w jednej grupie metodą otwartej próby trwające 24 miesiące, w których docelowo ma wziąć udział oko. 39 osób dorosłych, młodzieży i dzieci z TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), u 29 z tych osób występuje genotyp inny niż  $\beta^0/\beta^0$  (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) a u 10 genotyp  $\beta^0/\beta^0$  w badaniu HGB-212. Badania te są prowadzone przy zastosowaniu ulepszonej transdukcji w porównaniu z badaniami fazy I/II, co umożliwiła uzyskanie większej średniej liczby kopii funkcjonalnych transgenów ( $\beta^{A-T87Q}$ -globina) zintegrowanego w autologicznych komórkach CD34<sup>+</sup>. Osiemnaście osób dorosłych i młodzieży z TDT z genotypem innym niż  $\beta^0/\beta^0$  zostało poddanych leczeniu Zynteglo w ramach badań fazy III (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) a mediana (min., maks.) czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 10,0 (1,3; 22,2) miesięcy. Wszyscy pacjenci nadal żyli według stanu na ostatnią kontrolę w ramach obserwacji.

Głównym punktem końcowym badania była niezależność od transfuzji (transfusion independence, TI) do Miesiąca 24, zdefiniowana jako średnia ważona Hb  $\geq 9$  g/dl bez transfuzji czerwonych krwinek przez nieprzerwany okres  $\geq 12$  miesięcy w dowolnym czasie w trakcie badania po infuzji Zynteglo. Pięciu pacjentów poddano ocenie TI. Spośród tych pacjentów, 4/5 (80,0%; 95% CI 28,4-99,5%) osiągnęło TI przy ostatniej wizycie kontrolnej. Wśród tych 4 pacjentów mediana (min., maks.) ważonej średniej wartości Hb podczas TI wynosiła 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (Tabela 5).

Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli TI utrzymali TI, której wartość min. i maks. czasu trwania wynosiła odpowiednio 12,0+ i 18,2+ miesięcy (N=4). Mediana (min., maks.) czasu do ostatniej transfuzji czerwonych krwinek wynosiła 0,95 (0,5; 1,1) miesięcy po infuzji Zynteglo.

Wyłącznie u jedynego pacjenta, który nie osiągnął TI, zaobserwowano obniżenie objętości transfuzji o 75,8%, i obniżenie częstotliwości transfuzji o 74,9% w okresie od wypisu ze szpitala do ostatniej wizyty w ramach badania w porównaniu do poziomu transfuzji czerwonych krwinek otrzymywanych przed rozpoczęciem badania.

Mediana (min., maks.) całkowitej wartości Hb w Miesiącu 6 u pacjentów, u których nie przeprowadzono transfuzji w poprzedzającym okresie 60 dni wynosiła 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N=11).

Po infuzji leku Zynteglo chelatacja żelaza u pacjentów była kontrolowana zgodnie z uznaniem lekarza. Z 11 pacjentów monitorowanych przez co najmniej 6 miesięcy po infuzji Zynteglo, 6 pacjentów nie rozpoczęło ponownie chelatacji żelaza ani flebotomii, u 3 pacjentów rozpoczęto ponownie chelatację żelaza, a u 2 pacjentów zastosowano flebotomię w celu obniżenia poziomu żelaza.

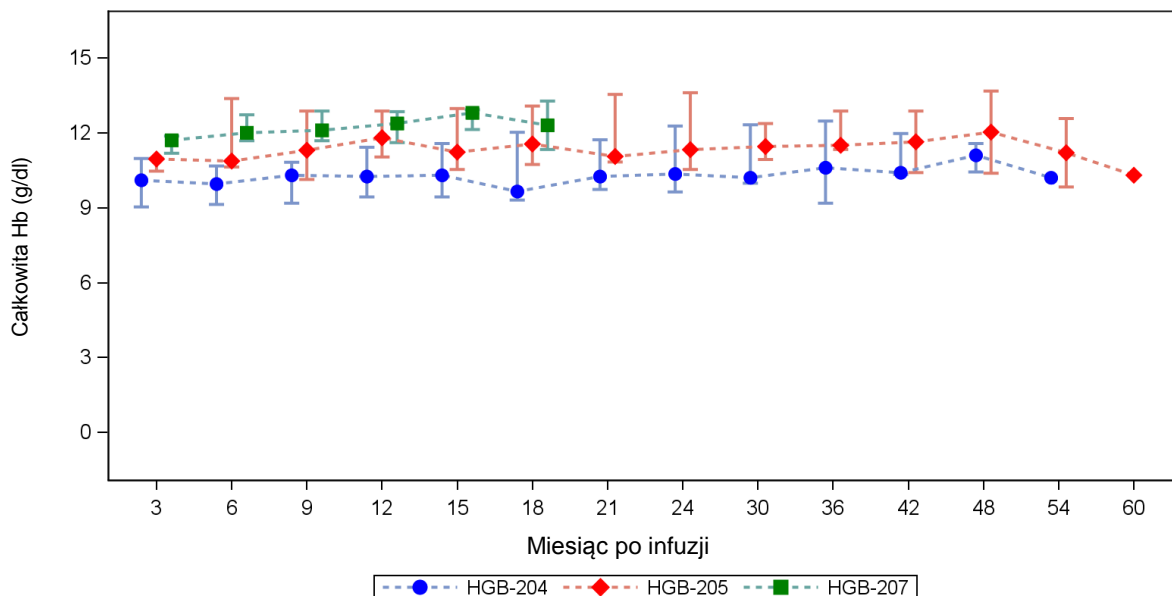
Zostały przeprowadzone analizy badawcze celem potwierdzenia ustąpienia dyserytropoezy, podstawowej fizjologicznej cechy charakterystycznej TDT, w szpiku kostnym. Próbkę szpiku kostnego pobrane przed przystąpieniem pacjentów do leczenia były zgodne z diagnozą TDT, w tym niski



stosunek komórek szpikowych do erytroidalnych (N=15, HGB 207) wykazywał hiperplazję komórek erytroidalnych. U 8 pacjentów, u których wykonano dostateczną ilość kontroli w ramach obserwacji w badaniu na potrzeby dokonania 12-miesięcznej oceny obserwacyjnej szpiku kostnego, stosunek komórek szpikowych do erytroidalnych u 7 pacjentów wzrósł z przedziału 0,1 do 0,5 do przedziału 0,6 do 1,9 po upływie 12 miesięcy po wykonaniu infuzji produktu Zyntego, co sugeruje, że produkt Zyntego poprawia erytropoezę u pacjentów z TDT.

## Ogólne wyniki

**Rycina 1** Mediana całkowitej hemoglobiny na przestrzeni czasu u pacjentów z TDT typu innego niż  $\beta^0/\beta^0$  leczonych Zyntego, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji (badania HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



	Liczba pacjentów													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
HGB-204	5	6	8	8	8	8	8	8	8	7	5	3	1	1
HGB-205	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1
HGB-207	3	4	4	4	4	2								

Śłupki reprezentują przedziały pomiędzy kwartylami.

**Tabela 5 Mediana wyników skuteczności u pacjentów z TDT typu innego niż  $\beta^0/\beta^0$ , leczonych produktem Zyntego (badania HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)**

HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) po 6 miesiącach n Mediana (min., maks.)	HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) po 24 miesiącach n Mediana (min., maks.)	Hb (g/dL) po 6 miesiącach* n Mediana (min., maks.)	Hb (g/dL) po 24 miesiącach* n Mediana (min., maks.)	TI** n/N <sup>^</sup> (%) [95% CI]	WA Hb podczas TI (g/dl) n Mediana (min., maks.)	Czas trwania TI (w miesiącach)\ n Mediana (min., maks.)
<b>Badanie HGB-205</b>						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,30 (10,5; 13,0)	3 NR (34,9+; 56,3+)
<b>Badanie HGB-204</b>						
10 4,153 (1,03; 8,52)	10 5,418 (1,10; 9,60)	7 9,20 (7,7; 13,3)	8 10,35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,2)	8 NR (21,2+; 45,3+)
<b>Badanie HGB-207</b>						
11 9,494 (3,35; 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4; 13,3)	NA***	4/5 (80,0%) [28,4; 99,5]	4 12,42 (11,5; 12,6)	4 NR (12,0+; 18,2+)

\*Pacjenci, którzy nie otrzymali transfuzji w poprzednich 60 dniach.

\*\*Niezależność od transfuzji (transfusion independence, TI): średnia ważona Hb  $\geq 9$  g/dl bez transfuzji czerwonych krwinek przez nieprzerwany okres  $\geq 12$  miesięcy w dowolnym czasie w trakcie badania po infuzji produktem leczniczym.

\*\*\*Na chwilę obecną na potrzeby tych punktów końcowych nie dysponuje się danymi od żadnych pacjentów.

<sup>^</sup>N odnosi się do łącznej liczby pacjentów, u których można ocenić TI, których definiuje się jako pacjentów, którzy ukończyli badanie główne (tj. 24 miesiące monitoringu kontrolnego), lub osiągnęli TI, lub nie osiągnęli TI w badaniu głównym.

NR = nie osiągnięto (not reached). NA = nie dotyczy (not applicable). Hb = całkowita hemoglobina. WA Hb = średnia ważona Hb.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zyntego w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu beta-talasemii (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Zyntego jest produktem leczniczym stosowanym w terapii genowej składającym się z komórek autologicznych poddanych modyfikacji genetycznej *ex vivo*. Ze względu na charakter leku Zyntego konwencjonalne badania farmakokinetyki, absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie znajdują zastosowania.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań w zakresie mutagenności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

Badania farmakologiczne, toksykologiczne i badania genotoksyczności BB305 LVV stosowanego do transdukcji przy produkcji Zynteglo prowadzono *in vitro* i *in vivo*. Badanie immortalizacji *in vitro* (in vitro immortalisation, IVIM) przeprowadzone na komórkach szpiku kostnego myszy z transdukcją BB305 LVV (BMC) wykazało minimalny potencjał mutageniczny (wskaźnik sprawności  $\approx 0,1 \times 10^{-4}$ ). Analiza miejsca insercji (insertion site analysis, ISA) transdukowanych BMC myszy przed przeszczepem i ludzkich komórek HSC CD34<sup>+</sup> nie wykazała wzrostu insercji w genach związanych z rakiem lub ich pobliżu. Badanie w zakresie farmakologii, biodystrybucji, toksyczności i genotoksyczności zostało przeprowadzone na modelu  $\beta$ -talasemii u myszy. To badanie nie wykazało dowodów toksyczności, genotoksyczności i onkogenezy (rakotwórczości) związanej z integracją BB305 LVV oraz nie wykazało toksyczności związanej z produkcją  $\beta^{A-T87Q}$ -globiny. Analiza ISA po przeszczepie BMC nie wykazała preferowanej integracji w pobliżu lub wewnątrz genów powiązanych klinicznie (dla wektorów retrowirusowych gamma) z dominacją klonalną lub białaczką i nie zaobserwowano dowodów dominacji klonalnej. Dodatkowe badania na ludzkich komórkach HSC CD34<sup>+</sup> podanych myszom wykazującym obniżoną odporność i poddanych mieloablacji nie wykazały toksyczności, rakotwórczości i genotoksyczności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Cryostor CS5  
Sodu chlorek

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3. Okres ważności**

W postaci zamrożonej: 1 rok w temp.  $\leq -140^{\circ}\text{C}$ .

Po rozmrożeniu: maksymalnie 4 godziny w temperaturze pokojowej ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ).

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  do czasu rozmrożenia i podania.

Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasecie/metalowych kasetach. Produktu nie należy ponownie zamrażać po rozmrożeniu.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Worek infuzyjny/worki infuzyjne z fluorowego etylenu/propylenu o pojemności 20 ml, każdy worek jest zapakowany w przezroczysty woreczek wewnątrz metalowej kasety.

Produkt leczniczy Zynteglo jest wysyłany z zakładu produkcyjnego do magazynu centrum infuzyjnego w kriogenicznym pojemniku transportowym, który może zawierać wiele zamkniętych metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kasetka zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Zynteglo. Jeden pacjent może mieć wiele worków infuzyjnych.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Napromieniowanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

### Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki ludzkiej krwi. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Zynteglo powinni podejmować odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i okularów ochronnych) w celu uniknięcia potencjalnego zakażenia chorobami zakaźnymi.

### Przygotowanie roztworu do infuzji

- Wyjąć każdą metalową kasetę z płynnego azotu, a następnie wyjąć każdy worek infuzyjny z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych znajduje się nazwa Zynteglo.
- Sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Zynteglo.
- Sprawdzić wszystkie worki infuzyjne oraz potwierdzić, że termin ważności każdego worka infuzyjnego nie upłynął, korzystając z załączonego arkusza informacyjnego dotyczącego serii.
- Każdy worek infuzyjny należy skontrolować pod kątem naruszenia integralności przed rozmrożeniem i przeprowadzeniem infuzji. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi i natychmiast skontaktować się z firmą bluebird bio.

### Rozmrożenie i podanie

- Produkt Zynteglo należy rozmrozić w temperaturze 37°C w kąpeli wodnej lub kąpeli suchej. Rozmrażanie każdego worka infuzyjnego trwa ok. 2 do 4 minut. Produktu leczniczego nie należy nadmiernie rozmrażać. Produktu leczniczego nie należy pozostawiać bez nadzoru, nie należy również zanurzać portów infuzyjnych, jeśli rozmrażanie zachodzi w kąpeli wodnej.
- Po rozmrożeniu delikatnie wymieszać produkt leczniczy, masując worek infuzyjny, dopóki jego zawartość nie stanie się jednolita. Odsłonić sterylny port na worku infuzyjnym poprzez oderwanie ochronnej osłony znajdującej się na porcie.
- Należy uzyskać dostęp do worka infuzyjnego z produktem leczniczym i wykonać infuzję zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej obowiązującymi w ośrodku podania produktu. Nie stosować wbudowanego filtra krwi ani pompy infuzyjnej.
- Nie pobierać próbek, nie zmieniać ani nie napromieniowywać produktu leczniczego.
- Produkt Zynteglo z każdego worka infuzyjnego należy podać za pomocą infuzji dożyłnej w ciągu mniej niż 30 minut. W przypadku otrzymania więcej niż jednego worka infuzyjnego, zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w całości przed rozmrożeniem i podaniem kolejnego worka.
- Produkt Zynteglo należy podać możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu. Przepłukać produkt Zynteglo pozostający w worku infuzyjnym oraz wszelkich rurkach co najmniej 50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, aby zapewnić podanie pacjentowi możliwie jak największej liczby komórek.

### Środki ostrożności, które należy podjąć podczas utylizacji produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera modyfikowane genetycznie komórki. Należy przestrzegać lokalnych wymogów dotyczących bezpieczeństwa biologicznego w odniesieniu do wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów. Wszystkie materiały, które miały kontakt z Zynteglo (odpady stałe lub płynne) należy traktować jako potencjalnie skażone odpady i utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Holandia

**8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1367/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> <oraz na stronie internetowej {nazwa urzędu kraju członkowskiego (link do strony)}>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNEJ/CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA/WYTWÓRCY**
- B. ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- C. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- E. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

**A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH/CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
NIEMCY

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
NIEMCY

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Zynteglo na rynek w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi zatwierdzić treść i format programu szkoleniowego i kontrolowanej dystrybucji, w tym wykorzystywane środki przekazu, rodzaje dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, w porozumieniu z właściwym krajowym organem regulacyjnym.

Program szkoleniowy i kontrolowanej dystrybucji ma na celu dostarczenie informacji dotyczących bezpiecznego stosowania produktu Zynteglo.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, gdzie produkt Zynteglo będzie dostępny w sprzedaży, wszyscy pracownicy służby zdrowia i pacjenci/opiekunowie, którzy mogą przepisywać, wydawać i/lub stosować produkt Zynteglo mieli dostęp do następującego zestawu lub otrzymali go i który to zestaw będzie rozpowszechniany za pośrednictwem organizacji zawodowych:

- materiały szkoleniowe dla lekarza;
- zestaw dokumentów informacyjnych dla pacjenta.
- **Materiały szkoleniowe dla lekarza** powinny zawierać:
  - charakterystykę produktu leczniczego;
  - przewodnik dla pracowników służby zdrowia;
  - przewodnik dotyczący obchodzenia się z produktem i jego podawania.
- **Przewodnik dla pracowników służby zdrowia** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
  - Należy zawrzeć informacje na temat ostrzeżeń i środków ostrożności w odniesieniu do środków stosowanych w mobilizacji i kondycjonowaniu mieloablacyjnym.
  - Leczenie z zastosowaniem produktu Zynteglo w badaniach klinicznych zostało powiązane z opóźnieniem odnowy płytek krwi. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy wskaźnikiem występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) w postaci krwawienia i czasu do odnowy płytek krwi. Należy podejmować środki ostrożności w odniesieniu do skutków małopłytkowości w postaci krwawienia. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia rodzajów krwawienia, które nie są łatwo rozpoznawalne, np. krwawienia wewnętrzne.
  - Leczenie z zastosowaniem produktu Zynteglo jest teoretycznie powiązane z ryzykiem wystąpienia mutagenyzy insercyjnej potencjalnie prowadzącej do wykształcenia nowotworu złośliwego. Należy poinformować wszystkich pacjentów o objawach białaczki i należy zalecić im natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia takich objawów.
  - Jest konieczne uzyskanie ujemnego wyniku badania serologicznego pod kątem obecności HIV w celu zapewnienia dopuszczenia materiałów biologicznych pacjenta do aferezy w celu wytworzenia produktu Zynteglo.
  - Możliwe ryzyko utraty odpowiedzi na terapię genową może prowadzić do utraty niezależności od transfuzji lub zwiększenia konieczności wykonania takich transfuzji u pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od transfuzji.
  - U wszystkich pacjentów powinny zostać przeprowadzone co roku w ramach kontroli morfologia krwi i badanie poziomu hemoglobiny całkowitej w celu monitorowania ich stany zdrowia pod kątem białaczki/chłoniaka i utrzymywania się skuteczności leczenia, odpowiednio.
  - Krótkoterminowym potencjalnym ryzykiem związanym z leczeniem z zastosowaniem produktu Zynteglo jest niepowodzenie przeszczepienia, w którym to przypadku należy podać komórki ratunkowe.
  - Potrzeba wyjaśnienia pacjentom i zagwarantowania, że rozumieją oni:
    - potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leczenia z zastosowaniem produktu Zynteglo;
    - objawy białaczki/chłoniaka i jak należy postępować w razie ich wystąpienia;



- treść przewodnika dla pacjenta;
  - konieczność noszenia przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta i okazywania jej każdemu pracownikowi służby zdrowia;
  - włączenia do rejestru osób przyjmujących produkt leczniczy;
- Zakres rejestru osób przyjmujących produkt leczniczy i w jaki sposób włączyć pacjentów.
- **Przewodnik dotyczący obchodzenia się z produktem i jego podawania** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
  - instrukcje dotyczące otrzymywania i przechowywania produktu Zynteglo i w jaki sposób należy sprawdzać produkt Zynteglo przed jego podaniem;
  - instrukcje dotyczące rozmrażania produktu Zynteglo;
  - instrukcje dotyczące sprzętu ochronnego i postępowania w przypadku wylania produktu.
- **Zestaw dokumentów informacyjnych dla pacjenta** powinien zawierać:
  - ulotkę dołączoną do opakowania produktu;
  - poradnik dla pacjenta/opiekuna;
  - kartę ostrzegawczą dla pacjenta.
- **Poradnik dla pacjenta/opiekuna** powinien zawierać następujące kluczowe informacje:
  - Informacje o tym, że leczenie z zastosowaniem produktu Zynteglo jest teoretycznie związane z ryzykiem wykształcenia nowotworu złośliwego oraz informacje na temat objawów białaczki i konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia takich objawów.
  - Informacje na temat karty ostrzegawczej dla pacjenta i konieczności noszenia jej ze sobą oraz poinformowania wszystkich pracowników służby zdrowia, że pacjent jest leczony produktem Zynteglo.
  - Informacje o tym, że potencjalne ryzyko utraty odpowiedzi na terapię genową może prowadzić do utraty niezależności od transfuzji lub zwiększenia konieczności wykonania takich transfuzji u pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od transfuzji.
  - Informację o tym, że ważne jest poddawanie się corocznym badaniom kontrolnym.
  - Informację o tym, że leczenie produktem Zynteglo związane jest z ryzykiem opóźnionej odnowy płytek krwi, co może prowadzić do większej podatności na występowanie krwawienia.
  - Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia i o tym, że konieczne jest skontaktowanie się z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nietypowego lub przedłużającego się krwawienia oraz wszelkich innych istotnych objawów.
  - Informację o włączeniu pacjenta do rejestru osób przyjmujących produkt leczniczy.
- **Karta ostrzegawcza dla pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe informacje:
  - Informację o ryzyku opóźnienia odnowy płytek, możliwe prowadzącej do krwawień, i o teoretycznych zagrożeniach.
  - Komunikat, że pacjent był leczony z zastosowaniem terapii genowej i nie powinien być dawcą krwi, organów, tkanek ani komórek.
  - Komunikat, że pacjent był leczony produktem Zynteglo, przy czym należy podać numer partii produktu i daty leczenia.
  - Szczegółowe informacje na temat zgłaszania działań niepożądanych.
  - Informacje na temat możliwości uzyskania fałszywie dodatniego wyniku w określonych testach na obecność wirusa HIV dostępnych w sprzedaży w wyniku stosowania produktu Zynteglo.
  - Dane kontaktowe na potrzeby uzyskania dodatkowych informacji przez pracowników służby zdrowia.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Zynteglo jest dostępny w sprzedaży, wdrożony został system mający na celu kontrolę dystrybucji produktu Zynteglo poza podejmowanymi w ramach kontroli rutynowymi działaniami w celu

minimalizacji ryzyka. Należy wypełniać następujące wymogi przed przepisaniem, wyprodukowaniem, wydaniem i zastosowaniem produktu:

- Produkt Zynteglo będzie udostępniany jedynie przez ośrodki zdrowia zatwierdzone przez firmę bluebird bio w celu zagwarantowania identyfikowalności komórek pacjenta i wytwarzania produktu leczniczego w przekazie pomiędzy szpitalem zapewniającym leczenie i zakładem produkcyjnym. Wybór ośrodków leczenia będzie dokonywany we współpracy z krajowymi organami służby zdrowia, stosownie do okoliczności.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu dalszego potwierdzenia stosowności kryteriów kwalifikacji podmiot odpowiedzialny powinien ponownie poddać ocenie kryteria kwalifikacji dla atrybutów związanych z badaniami mocy produktu, wykorzystując w tym celu dane dotyczące zwolnienia serii i wyniki kliniczne uzyskane po 6 miesiącach obserwacji kontrolnej 20 pacjentów leczonych z wykorzystaniem serii produktu dostępnych w sprzedaży.	Okresowy raport: przy corocznym odnowieniu pozwolenia.  Po 6 miesiącach obserwacji kontrolnej 20 pacjentów leczonych produktem
Nieinterwencyjne badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu po wydaniu pozwolenia: w celu dalszego ustalenia i rozpatrzenia w szerszym kontekście długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu $\beta^0/\beta^0$ , podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę na podstawie danych z badań uzyskanych z rejestru produktu (REG-501) i przekazać wyniki takiej analizy oraz wykorzystać dane pacjentów leczonych za pomocą transfuzji i/lub pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego pod kątem antygenów leukocytów ludzkich (HLA), uzyskanych z uznanego rejestru europejskiego jako grupy porównawczej.	Przedłożenie protokołu: luty 2020 r.  Okresowe wyniki: - przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia - grudzień 2024 r. - grudzień 2034 r.  Końcowe wyniki: 4 kwartał 2039 r.

#### **E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu <math>\beta^0/\beta^0</math>, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe i końcowe dane dotyczące badania HGB-207.</p>	<p>Okresowe wyniki: przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia</p> <p>Końcowe wyniki: grudzień 2021 r.</p>
<p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu <math>\beta^0/\beta^0</math>, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe i końcowe dane uzyskane od pacjentów z poważnym genotypem innym niż <math>\beta^0/\beta^0</math>, takim jak IVS-I-110, włączonym w badaniu HGB-212.</p>	<p>Okresowe wyniki: przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia</p> <p>Końcowe wyniki: grudzień 2021 r.</p>
<p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu <math>\beta^0/\beta^0</math>, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe dane i wyniki 5-letniej obserwacji kontrolnej w ramach badania LTF-303.</p>	<p>Okresowe wyniki: przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia</p> <p>Końcowe wyniki: grudzień 2024 r.</p>

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **METALOWA KASETA**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> komórek/ml dyspersja do infuzji

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI O CZYNNEJ(YCH)**

Genetycznie zmodyfikowana autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34<sup>+</sup> zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym gen β<sup>A-T87Q</sup>-globiny o sile 1,2 20 × 10<sup>6</sup> komórek/ml.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również Cryostor<sup>®</sup> CS5 i sodu chlorek.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dyspersja do infuzji

20 ml

Informacje na temat liczby worków infuzyjnych i liczby komórek CD34<sup>+</sup> dla tego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii.

#### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do podania dożylnego.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Tylko do stosowania autologicznego.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze  $\leq 140^{\circ}\text{C}$  do czasu rozmrożenia i podania. Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasie/metalowych kasetach. Rozmrożonego produktu nie należy ponownie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki. Niezużyty lek musi zostać zutylizowany zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU1/19/1367/001

**13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Nr identyfikacyjny pacjenta:  
Identyfikator kraju pochodzenia:  
Nazwisko:  
Imię:  
Data urodzenia:  
DIN:  
Lot:  
Identyfikator worka:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**WOREK INFUZYJNY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> komórek/ml dyspersja do infuzji

Autologiczne komórki CD34<sup>+</sup> kodujące gen β<sup>A-T87Q</sup>-globiny.  
Wyłącznie do podania dożylnego.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Nr identyfikacyjny pacjenta:  
Identyfikator kraju pochodzenia:  
Nazwisko  
Imię:  
Data urodzenia:  
DIN:  
Lot:  
Identyfikator worka:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Informacje na temat liczby worków infuzyjnych i liczby komórek CD34<sup>+</sup> dla tego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii.  
20 ml

**6. INNE**

Tylko do stosowania autologicznego.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ARKUSZU INFORMACYJNYM DOTYCZĄCYM SERII DOŁĄCZONYM DO KAŻDEGO ZESTAWU WYSYŁANEGO DO JEDNEGO PACJENTA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynteglo 1,2-20 x 10<sup>6</sup> komórek/ml dyspersja do infuzji

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Produkt Zynteglo jest zmodyfikowaną genetycznie autologiczną populacją wzbogaconą komórkami CD34<sup>+</sup> zawierającą krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym gen  $\beta^{A-T87Q}$ -globiny.

**3. KODY DONACJI I PRODUKTU**

DANE PACJENTA

Imię i nazwisko:

Data urodzenia (DD/MM/RRRR):

Waga przy pierwszym pobraniu (kg):

Nr identyfikacyjny pacjenta:

**4. NUMER SERII, ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ TERMIN WAŻNOŚCI**

INFORMACJA NA TEMAT DOSTARCZONEJ(-YCH) PARTII

Wyprodukowano i włączono do przesyłki następującą partię/następujące partie:

Numer serii (Lot) / Identyfikator kraju pochodzenia	Liczba worków infuzyjnych	Identyfikator worka (Pierwszy worek infuzyjny)	Identyfikator worka (Drugi worek infuzyjny)	Moc ( $\times 10^6$ komórek/ml)	komórki CD34 <sup>+</sup> ( $\times 10^6$ komórek CD34 <sup>+</sup> )	Termin ważności (DD/MM/RRR)

**5. DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Całkowita liczba worków infuzyjnych:** \_\_

**Dawka:** {N.N}  $\times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg

Zalecana minimalna dawka produktu Zynteglo wynosi 5,0  $\times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg. W badaniach klinicznych podawana dawka nie przekraczała 20  $\times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg.

## **6. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

NALEŻY ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT, ABY MIEĆ DO NIEGO DOSTĘP PODCZAS INFUZJI ZYNTÉGŁO.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko do stosowania autologicznego.

## **7. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STOSOWANIA

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  do czasu rozmrożenia i podania. Należy przechowywać worek infuzyjny/worki infuzyjne w metalowej kasce/metalowych kasetach. Rozmrożonego produktu nie należy ponownie zamrażać.

## **8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki. Niezużyty lek należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

## **9. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NUMER DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

## **10. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU1/19/1367/001

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

### Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> komórek/ml dyspersja do infuzji Autologiczne komórki CD34<sup>+</sup> kodujące gen β<sup>A-T87Q</sup>-globiny

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

Pacjent otrzyma **Kartę ostrzegawczą dla pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które należy znać w odniesieniu do leczenia lekiem Zynteglo. Kartę ostrzegawczą dla pacjenta należy cały czas mieć przy sobie i okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyt lub w przypadku przyjęcia do szpitala.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Patrz punkt 4.
- Należy uważnie przeczytać treść Karty ostrzegawczej dla pacjenta i postępować zgodnie z instrukcjami w niej zawartymi.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zynteglo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynteglo
3. Jak stosować lek Zynteglo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zynteglo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Zynteglo i w jakim celu się go stosuje

Lek Zynteglo stosuje się do leczenia poważnej choroby genetycznej nazywanej beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent beta-thalassaemia, TDT), która obejmuje chorobę zwaną powszechnie beta-talasemią major, u osób w wieku co najmniej 12 lat. Osoby cierpiące na tę chorobę nie są w stanie wytworzyć wystarczająco dużo hemoglobiny, białka we krwi transportującego tlen. W szczególności, osoby cierpiące na TDT nie wytwarzają wystarczająco dużo elementu hemoglobiny o nazwie beta-globina z powodu wady genu. Z powodu tej wady osoby cierpiące na TDT mają anemię i wymagają częstych transfuzji krwi, aby przeżyć.

Zynteglo jest lekiem stosowanym w terapii genowej. Jest przygotowywany specjalnie dla każdego pacjenta przy wykorzystaniu jego własnych (inaczej autologicznych) komórek macierzystych. Lek Zynteglo działa poprzez dodanie funkcjonalnych kopii genu beta-globiny do tych komórek, aby pacjent był w stanie wytworzyć wystarczającą ilość beta-globiny w celu zwiększenia ogólnego poziomu hemoglobiny, złagodzenia anemii i transportu większej ilości tlenu w organizmie. Ogranicza to lub eliminuje konieczność przeprowadzania transfuzji krwi.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynteglo

##### Nie należy podawać leku Zynteglo jeśli:

- pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- pacjent został uprzednio poddany terapii genowej przygotowanej z wykorzystaniem jego własnych komórek macierzystych;

- pacjent ma alergię na jakiegokolwiek składniki zawarte w lekach, które zostaną mu podane w celu przeprowadzenia mobilizacji i chemioterapii (patrz punkt 3).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed przyjęciem leku Zynteglo należy omówić to z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zynteglo pacjentowi zostaną podane specjalne leki, to jest leki mobilizacyjne i leki podawane w chemioterapii (patrz punkty 3 i 4 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi tych leków, w tym ich możliwych działań niepożądanych).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zynteglo lekarz przeprowadzi testy, aby upewnić się, że serce i wątroba pacjenta funkcjonują właściwie, aby można było bezpiecznie przeprowadzić leczenie lekiem Zynteglo.

Zynteglo jest przygotowywany specjalnie dla każdego pacjenta przy wykorzystaniu jego własnych komórek macierzystych.

Po leczeniu lekiem Zynteglo nie będzie można w przyszłości zostać dawcą krwi, organów i tkanek. Dzieje się tak, ponieważ Zynteglo jest lekiem terapii genowej.

Dodanie nowego genu do DNA komórek macierzystych pacjenta może teoretycznie wywołać białaczkę lub chłoniaka, aczkolwiek białaczka ani chłoniak nie rozwinęły się u żadnego z pacjentów w badaniach klinicznych nad lekiem Zynteglo. Po leczeniu lekiem Zynteglo pacjent zostanie poproszony o zgodę na bycie wpisanym do rejestru przez co najmniej 15 lat w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego działania leku Zynteglo. Podczas długoterminowego monitoringu lekarz będzie sprawdzać, czy nie występują u pacjenta objawy białaczki lub chłoniaka.

Zynteglo przygotowuje się przy wykorzystaniu fragmentów ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), które zostały zmodyfikowane tak, aby nie mogły wywołać infekcji HIV. Zmodyfikowany wirus służy do wprowadzenia funkcjonalnego genu beta-globiny do komórek macierzystych krwi. Mimo że ten lek nie spowoduje zakażenia wirusem HIV, wprowadzenie Zynteglo do krwi może powodować uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku testu na HIV w niektórych testach komercyjnych, które rozpoznają fragment HIV wykorzystany do przygotowania leku Zynteglo. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HIV po leczeniu należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed zastosowaniem leku Zynteglo pacjentowi zostanie podana chemioterapia celem usunięcia obecnych komórek szpiku kostnego. Jeśli lek Zynteglo nie może zostać podany po chemioterapii lub jeśli zmodyfikowane komórki macierzyste nie przyjmą się w organizmie pacjenta, lekarz może podać infuzję zawierającą własne komórki macierzyste pacjenta, które zostały pobrane przed rozpoczęciem leczenia i były przechowywane od tego czasu (patrz również punkt 3, Jak stosować lek Zynteglo). Po otrzymaniu leku Zynteglo pacjent może mieć niski poziom płytek krwi. Oznacza to, że krew może nie krzepnąć tak dobrze jak zwykle i pacjent może być podatny krwawienie. Należy szukać pomocy lekarza, w przypadku:

- gdy pacjent uderzy się lub zrani się w głowę;
- wystąpienia objawów, które mogą być spowodowane przez krwotok wewnętrzny, takie jak nietypowy ból żołądka lub pleców lub silny ból głowy;
- wystąpienia nietypowych siniaków lub krwawienia (na przykład siniaki niespowodowane urazem, krew w moczu, stolcu, wymiocinach lub przy kaszlu).

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy liczba płytek powróci do normalnego poziomu.

### **Lek Zynteglo a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować hydroksymocznika (leku do stosowania w chorobach krwi) ani żadnych leków na zakażenie wirusem HIV co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej 7 dni po infuzji leku Zynteglo (patrz również punkt 3, Jak stosować lek Zynteglo).

Należy przestać przyjmować leki usuwające żelazo z organizmu (tak zwane czynniki chelatujące: deferoksaminę, deferypron i/lub defarsiroks) 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii przed infuzją Zynteglo (patrz punkt 3, Jak stosować lek Zynteglo). Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy zacząć przyjmować te leki po infuzji Zynteglo.

Należy porozmawiać ze swoim lekarzem w przypadku planowanych szczepień.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentki otrzymają test ciążowy przed rozpoczęciem mobilizacji, przed otrzymaniem chemioterapii i przed leczeniem lekiem Zynteglo w celu potwierdzenia, że nie są one w ciąży.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę i mężczyźni zdolni do spłodzenia potomstwa muszą zacząć stosować odpowiednią metodę antykoncepcji od czasu przed pobraniem komórek macierzystych i kontynuować jej stosowanie przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu leku Zynteglo. Niezawodne metody antykoncepcji obejmują wkładkę wewnątrzmaciczną lub połączenie doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. pigułki) i prezerwatywy.

Dodatkowy gen podany z lekiem Zynteglo nie zostanie przekazany dzieciom pacjenta. Dzieci nadal będą narażone na ryzyko odziedziczenia oryginalnej mutacji beta-globiny.

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Zynteglo, jeśli karmi piersią. Nie wiadomo, czy składniki Zynteglo mogą przedostać się do mleka matki.

Po otrzymaniu chemioterapii kobiety mogą utracić zdolność do zajścia w ciążę, a mężczyźni mogą utracić zdolność do spłodzenia dziecka. W przypadku planowania posiadania dzieci, należy porozmawiać o tym ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Może istnieć możliwość przekazania materiału reprodukcyjnego do przechowania w banku tkanek celem późniejszego wykorzystania. W przypadku mężczyzn takim materiałem może być nasienie lub tkanka jąder, zaś w przypadku kobiet takim materiałem mogą być komórki jajowe lub tkanka jajnikowa.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Zynteglo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **Zawartość sodu**

Każda dawka tego leku zawiera 391-1564 mg sodu (głównego komponentu soli kuchennej/stołowej). Stanowi to odpowiednik 20-78% zalecanego codziennego maksymalnego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

## **3. Jak stosować lek Zynteglo**

Lek Zynteglo podaje się dożylnie w kroplówce. Można być podawany wyłącznie w wyspecjalizowanym szpitalu przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z TDT, w wykonywaniu przeszczepów szpiku kostnego i w stosowaniu leków wykorzystywanych w terapiach genowych.

Lek Zynteglo można przygotować, jeśli z krwi pacjenta będzie można pobrać wystarczającą liczbę odpowiednich komórek macierzystych (komórki macierzyste CD34+). Około 2 miesiące przed leczeniem z wykorzystaniem leku Zynteglo, pacjentowi zostanie podany lek mobilizacyjny, który przeniesie komórki macierzyste ze szpiku do krwiobiegu. Następnie będzie można pobrać komórki macierzyste za pomocą maszyny oddzielającej komponenty krwi (maszyny do aferezy). Pobranie wystarczającej liczby komórek macierzystych może wymagać zbierania ich w ciągu więcej niż 1 dnia

w celu przygotowania leku Zynteglo i przechowania komórek zastępczych, jeśli leku Zynteglo nie będzie można podać lub jeśli nie będzie działać.

<b>Punkt czasowy</b>	<b>Co się dzieje</b>	<b>Dlaczego</b>
Około 2 miesiące przed infuzją Zynteglo	Zostaje podany lek mobilizacyjny.	W celu przeniesienia komórek macierzystych ze szpiku do krwiobiegu.
Około 2 miesiące przed infuzją Zynteglo	Zostają pobrane komórki macierzyste.	W celu przygotowania leku Zynteglo i w celu wykorzystania jako komórki zastępcze, jeśli okażą się one potrzebne.
Co najmniej 6 dni przed infuzją Zynteglo	W szpitalu będzie podawany lek chemioterapeutyczny przez 4 dni.	W celu przygotowania szpiku kostnego na leczenie lekiem Zynteglo.
Rozpoczęcie leczenia lekiem Zynteglo	Lek Zynteglo podany zostanie do żyły za pomocą kroplówki (w drodze infuzji). Lek zostanie podany w szpitalu, a podawanie leku z każdego worka infuzyjnego nie będzie trwać dłużej niż 30 minut. Liczba worków infuzyjnych będzie różna u każdego pacjenta.	W celu dodania komórek macierzystych zawierających funkcjonalne kopie genu beta-globiny do szpiku kostnego.
Po infuzji Zynteglo	Pobyty w szpitalu przez ok. 3-6 tygodni,	Aby dojść do siebie i być monitorowanym do czasu, aż lekarz upewni się, że opuszczenie szpitala jest bezpieczne.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych leku Zynteglo są związane z mobilizacją i pobraniem komórek macierzystych lub z lekiem chemioterapeutycznym stosowanym w celu przygotowania szpiku kostnego do leczenia lekiem Zynteglo.

Należy omówić z lekarzem możliwe działania niepożądane związane z mobilizacją i lekiem chemioterapeutycznym. Należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla tych leków.

##### **Mobilizacja i pobranie komórek macierzystych**

Większość z działań niepożądanych występuje w ciągu mobilizacji i pobrania komórek macierzystych lub w ciągu kilku dni po nim, lecz mogą one również wystąpić później. Należy natychmiast powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli działania niepożądane staną się nasilone lub poważne.

##### **Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)**

- niski poziom płytek krwi, który może obniżać krzepliwość krwi
- ból kości
- brak czucia i ból dłoni i stóp
- mdłości (nudności)
- ból głowy
- niski poziom wapnia we krwi

##### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)**

- krwawienie



- niski poziom tlenu we krwi
- niskie ciśnienie krwi
- ból brzucha
- ból pleców
- ból kości lub mięśni
- uczucie dyskomfortu lub ból w klatce piersiowej
- inne bóle
- pobudzenie
- nieprawidłowe wyniki badania krwi (obniżenie poziomu magnezu i potasu, zbyt wysoki poziom cytrynianów lub wzrost poziomu białych krwinek)
- nieprawidłowy rytm serca
- zasinienie, krwawienie lub ból w miejscu wprowadzenia cewnika lub w miejscu wstrzyknięcia
- reakcja w miejscu wkłucia
- zasinienie
- zawroty głowy, zmęczenie
- dyskomfort w obrębie głowy
- nadmierna potliwość
- choroba grypopodobna
- opuchlizna ust
- mrowienie lub brak czucia w dłoniach lub stopach lub ustach
- gorączka
- wysypka
- powiększona śledziona, co może wywołać ból w lewej części nadbrzusza lub w lewym ramieniu
- wymioty

### **Lek chemioterapeutyczny**

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi**, jeśli wystąpią następujące działania niepożądane po otrzymaniu leku chemioterapeutycznego. Te działania niepożądane zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni i tygodni po podaniu leku chemioterapeutycznego, jednak mogą się one również rozwinąć dużo później.

### **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- Ból w górnej części brzucha pod żebrami, żółte zabarwienie oczu lub skóry, szybki przyrost wagi, opuchlizna ramion, nóg i brzucha oraz trudności z oddychaniem. Mogą to być oznaki poważnej choroby wątroby – choroby zarostowej żył.
- Przedłużające się krwawienie lub krwawienie bez urazu, np. krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

### **Inne możliwe działania niepożądane**

Należy natychmiast powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli działania niepożądane staną się nasilone lub poważne.

### **Bardzo częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- niski poziom czerwonych lub białych krwinek, czasami z gorączką
- wzrost poziomu pewnych enzymów we krwi, co może wskazywać na problemy z wątrobą
- niski poziom płytek krwi, który może obniżyć krzepliwość krwi
- nietypowe wypadanie lub przerzedzanie się włosów
- ból żołądka, rozstrój żołądka, zatwardzenie, rozwolnienie
- mdłości (nudności), wymioty
- gorączka
- ból w jamie ustnej
- zapalenie gardła
- zmiany parametrów chemicznych krwi, co może wskazywać na niski poziom wapnia, niski poziom magnezu, niski poziom potasu, obniżenie poziomu białek lub obniżenie poziomu albuminy

- ciemne plamy na skórze
- ból w rejonie odbytu
- trudności ze spaniem
- osłabienie łaknienia
- ból głowy
- zmęczenie
- swędzenie skóry

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- zagrażająca życiu reakcja zapalna na zakażenie wraz z niską liczbą białych krwinek
- zakażenia, które mogą wywoływać uczucie ciepła, dreszcze lub pocenie się
- powiększony brzuch
- powiększona wątroba
- trudności z oddychaniem
- ból brzucha
- krwawienie lub zasinienie
- krew w moczu
- naderwanie tkanki wyściełającej odbytu
- zawroty głowy lub poczucie braku równowagi lub wrażenie, że pokój wiruje
- lęk
- dodatni wynik testu na grzyby *Aspergillus* (choroba płuc powodowana przez grzyby)
- zmiany i nieprawidłowości rytmu serca
- ból pleców, kości, skóry, kończyn, odbytu lub mięśni
- zgaga
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- kamica żółciowa
- kaszel
- nieprawidłowy zmysł smaku
- trudności z przełykaniem
- opuchlizna twarzy
- uczucie zimna
- nadmiar wody w organizmie
- zapalenie lub infekcja mieszków włosowych
- obniżenie prędkości z jaką powietrze opuszcza płuca
- dyskomfort w żołądku z mdłościami i wymiotami
- zapalenie przewodu pokarmowego
- choroba dziąseł
- hemoroidy
- czkawka
- niskie ciśnienie krwi
- niska temperatura ciała
- niski poziom tlenu we krwi
- zażółcenie skóry i oczu
- ból krtani
- brak energii
- ból i opuchlizna wyściółki przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu
- nieregularne miesiączki
- utrata funkcji jajników
- przedwczesna menopauza
- plamy na skórze spowodowane przez krwawienie podskórne
- skóra odbarwiona, z przebarwieniami lub o ciemniejszy lub jaśniejszym odcieniu niż zwykle.
- płyn w płucach lub przy płucach
- sucha, swędząca skóra
- suche usta

- wysypka ze zmianami skórnymi, czasami z ropą
- zapalne zmiany skórne
- otarcia/zadrapania skóry
- zaburzenia czynności gruczołów potowych
- reakcja na transfuzję
- zmniejszenie masy ciała
- nieprawidłowe wskaźniki czynności wątroby
- podwyższone stężenie hemoglobiny w komórkach
- obniżony poziom magnezu, wapnia, potasu, fosforanów, albuminy i sodu we krwi
- zbyt wysoki poziom kwasów w organizmie, które nie są usuwane przez nerki
- wzrost lub spadek poziomu białych krwinek
- niska liczba niedojrzałych (nie w pełni rozwiniętych) czerwonych krwinek
- wzrost lub spadek poziomu białka we krwi
- wzrost poziomu hormonów żeńskich
- spadek poziomu testosteronu

### **Zynteglo**

Większość działań niepożądanych występuje w ciągu leczenia lekiem Zynteglo lub w ciągu kilku dni po nim, lecz mogą one również wystąpić później. Należy natychmiast powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli działania niepożądane staną się nasilone lub poważne.

#### **Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- niski poziom płytek krwi, który może obniżać krzepliwość krwi
- duszności
- ból w klatce piersiowej niespowodowany problemami z sercem
- ból żołądka
- uderzenia gorąca (zaczerwienienie i ciepłota skóry)
- ból nóg

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Zynteglo**

Te informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy.

Ten lek będzie podawany przez wykwalifikowanego lekarza, który odpowiada za prawidłowe przechowywanie leku przed i w trakcie użytkowania oraz za jego prawidłową użycie.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pojemnika zewnętrznego i etykiecie worka infuzyjnego.

Przechowywać w temperaturze  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  przez okres maksymalnie jednego roku. Nie rozmrażać produktu, dopóki nie będzie gotowy do użycia. Po rozmrożeniu lek należy przechowywać w temperaturze pokojowej ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ) i należy go zużyć w ciągu 4 godzin.

Ten lek zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki. Niezużyty lek należy zutylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Zynteglo

- Substancją czynną w leku Zynteglo są komórki macierzyste krwi pacjenta zawierające funkcjonalne kopie genu beta-globiny, których poziom można zmierzyć w krwi. Stężenie wynosi  $1,2-20 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup> (komórek macierzystych krwi) w mililitrze.
- Innymi składnikami leku są roztwór stosowany do zachowania zamrożonych komórek i sodu chlorek. Patrz punkt 2, Zawartość sodu.

### Jak wygląda lek Zynteglo i co zawiera opakowanie

Zynteglo to dyspersja klarowna do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej lub różowej, dostarczana w jednym lub większej liczbie przezroczystych worków infuzyjnych, zapakowanych pojedynczo w przezroczysty worek wewnątrz zamkniętego metalowego pojemnika.

Na każdym worku infuzyjnym i na każdym metalowym pojemniku jest nadrukowane imię i nazwisko pacjenta, data urodzenia oraz zakodowane informacje identyfikujące.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Holandia

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

### Wytwórca

apceth Biopharma GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0890 181 0702)

#### Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (0800 728 026)

#### France

bluebird bio (France) SAS

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

#### Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Tηλ/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

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

#### United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> <oraz na stronie internetowej {nazwa urzędu kraju członkowskiego (link do strony)}>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Lek Zynteglo jest wysyłany z zakładu produkcyjnego do ośrodka przechowywania infuzji w kriogenicznym pojemniku transportowym, który może zawierać wiele metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kasetka zawiera jeden worek infuzyjny z lekiem Zynteglo. Jeden pacjent może mieć wiele worków infuzyjnych. Worki infuzyjne należy przechowywać wewnątrz metalowej kasetki, dopóki nie będą gotowe do rozmrożenia i użytku.

Należy sprawdzić, czy na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych znajduje się nazwa Zynteglo. Przed infuzją sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych i metalowej kasetce/metalowych kasetkach. Sprawdzić wszystkie worki infuzyjne oraz potwierdzić, że termin ważności każdego worka infuzyjnego z Zynteglo nie upłynął, korzystając z załączonego arkusza informacyjnego dotyczącego serii.

Każdy worek infuzyjny należy skontrolować pod kątem naruszenia integralności przed rozmrożeniem i przeprowadzeniem infuzji. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego i natychmiast skontaktować się z firmą bluebird bio.

Lek Zynteglo przeznaczony jest wyłącznie do autologicznego zastosowania.

Po delikatnym wyjęciu worka z zewnętrznego metalowego pojemnika lek Zynteglo należy rozmrozić w temperaturze 37°C w kąpeli wodnej lub kąpeli suchej przez ok. 2-4 minut. Leku nie należy nadmiernie rozmrażać. Lekunie należy pozostawiać bez nadzoru, nie należy również zanurzać portów infuzyjnych, jeśli rozmrażanie zachodzi w kąpeli wodnej. Po rozmrożeniu delikatnie wymieszać lek, masując worek infuzyjny, dopóki jego zawartość nie stanie się jednolita. Odslonić sterylny port na worku infuzyjnym poprzez oderwanie ochronnej osłony znajdującej się na porcie. Należy uzyskać dostęp do worka infuzyjnego i wykonać infuzję zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej obowiązującymi w ośrodku podania produktu. Nie stosować wbudowanego filtra krwi ani pompy infuzyjnej. Nie pobierać próbek, nie zmieniać ani nie napromieniowywać leku.

Zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać za pomocą infuzji dożylniej w ciągu mniej niż 30 minut. W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego, zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w całości przed rozmrożeniem i podaniem kolejnego worka.

Leku Zynteglo nie należy ponownie zamrażać. Należy wykonać infuzję możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu.

Należy przepłukać lek Zynteglo pozostający w worku infuzyjnym oraz wszelkich przewodach co najmniej 50 ml 0,9% roztworu sodu chlorku, aby zapewnić podanie pacjentowi możliwie jak największej liczby komórek.

Ten lek zawiera modyfikowane genetycznie komórki. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego obowiązujących materiałów przypadku tego typu leku.

Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z lekiem Zynteglo powinni podejmować standardowe środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i okularów ochronnych) w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Powierzchnie robocze oraz materiały, które mogły mieć kontakt z Zynteglo należy odkazić wirusobójczym środkiem dezynfekcyjnym zgodnie z instrukcją producenta. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego w przypadku niewykorzystanych leków lub odpadów.

**ANEKS IV**

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU I PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ  
LEKÓW**

**Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:**

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.