

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1. Algemene beschrijving

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) is een genetisch gemodificeerde autologe CD34⁺-cel-verrijkte populatie die hematopoëtische stamcellen (HSC) bevat die met lentivirale vector (LVV) zijn getransduceerd voor het coderen van het gen voor β^{A-T87Q} -globine.

2.2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Het finale product bestaat uit één of meerdere infuuszakken die een dispersie van 1,2-20 × 10⁶ cellen/ml bevatten gesuspenderd in een oplossing voor cryopreservatie. Elke infuuszak bevat ongeveer 20 ml Zynteglo.

De kwantitatieve informatie met betrekking tot sterkte, CD34⁺-cellen en de dosis van het geneesmiddel, is te vinden in het informatieblad van de batch. Het informatieblad van de batch bevindt zich in het deksel van de cryoverzenddoos die voor het vervoer van Zynteglo wordt gebruikt.

Hulpstof met bekend effect

Elke dosis bevat 391-1564 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een heldere tot licht wazige, kleurloze tot gele of roze dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Zynteglo is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met transfusie-afhankelijke β -thalassemie (*transfusion-dependent β -thalassaemia* - TDT) die geen β^0/β^0 -genotype hebben, voor wie transplantatie van hematopoëtische stamcellen (HSC) gepast is, maar geen humaan leukocytenantigeen (HLA)-compatibele gerelateerde HSC-donor beschikbaar is (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Zynteglo moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelingscentrum door artsen met ervaring in HSC-transplantatie en het behandelen van patiënten met TDT.

Om meer inzicht te krijgen in de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van Zynteglo wordt van patiënten verwacht dat zij zich laten inschrijven in een register en dat ze in het registeronderzoek worden opgevolgd.

Dosering

De minimale aanbevolen dosis Zynteglo is $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg. In klinische onderzoeken zijn doses tot 20×10^6 CD34⁺-cellen/kg toegediend. De minimale aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder is gelijk.

Zynteglo is bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4) en mag slechts eenmalig worden toegediend.

Mobilisatie en aferese

Patiënten moeten een HSC-mobilisatie ondergaan, gevolgd door aferese voor het verkrijgen van CD34⁺-stamcellen die gebruikt zullen worden voor het aanmaken van het geneesmiddel (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het mobilisatieregime gebruikt in klinische onderzoeken).

De richtwaarde voor het minimum aantal CD34⁺-cellen dat moet worden verzameld, is 12×10^6 CD34⁺-cellen/kg. Als de minimale dosis Zynteglo van $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg na de eerste geneesmiddelpductie niet is bereikt, kan de patiënt met een tussenpoos van ten minste 14 dagen één of meer extra cycli van mobilisatie en aferese ondergaan, zodat meer cellen worden verkregen voor extra productie.

Een extra verzameling van CD34⁺-stamcellen als reserve van $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg (indien verzameld door aferese) of $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (indien verzameld door het oogsten van beenmerg) is vereist. Deze cellen moeten bij de patiënt worden verzameld en gecryoconserveerd vóór de myeloablatieve conditionering en infusie met Zynteglo. Deze reserveverzameling kan nodig zijn als rescuebehandeling in geval van: 1) compromittering van Zynteglo na de start van de myeloablatieve conditionering en vóór de Zynteglo-infusie, 2) falen van de primaire implantatie, of 3) verlies van implantatie na de infusie met Zynteglo (zie rubriek 4.4).

Conditioneringsbehandeling

De behandelend arts dient te bevestigen dat HSC-transplantatie geschikt is voor de patiënt voordat de myeloablatieve conditionering wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Voorafgaand aan de Zynteglo-infusie moet er een volledige myeloablatieve conditionering worden uitgevoerd (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het myeloablatieve regime gebruikt in klinische onderzoeken). Het wordt aanbevolen dat voorafgaand aan mobilisatie en tijdens de myeloablatieve conditionering de patiënten een hemoglobineconcentratie (Hb) van ≥ 11 g/dl gedurende minstens 30 dagen aanhouden. IJzerchelatietherapie moet ten minste 7 dagen vóór de myeloablatieve conditionering worden stopgezet. Profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (*veno-occlusive disease*, VOD) van de lever wordt aanbevolen. Profylaxe voor aanvallen dient overwogen te worden (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het profylaxeregime gebruikt in klinische onderzoeken).

De myeloablatieve conditionering mag pas beginnen wanneer de volledige set bestaande uit 1 of meerdere infuuszakken met de dosis Zynteglo door het toedieningscentrum is ontvangen en bewaard en de beschikbaarheid van de reserveverzameling is bevestigd.

Toediening van Zynteglo

Zie toedieningsmethode hieronder en rubriek 6.6 voor details over het hanteren en toedienen van Zynteglo.

Na de toediening van Zynteglo

Alle bloedproducten die binnen de eerste 3 maanden na de Zynteglo-infusie nodig zijn, dienen te zijn bestraald.

Na de Zynteglo-infusie kan het nodig zijn om de ijzerchelatie opnieuw op te starten en dit dient op de klinische praktijk te zijn gebaseerd (zie rubriek 4.5 en 5.1). Indien nodig kan flebotomie worden toegepast in plaats van ijzerchelatie.

Speciale populaties

Ouderen

Zynteglo is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Een patiënt met TDT moet geschikt zijn voor een HSC-transplantatie om met Zynteglo behandeld te kunnen worden (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing vereist.

Nierfunctiestoornis

Zynteglo is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten moeten beoordeeld worden op nierfunctiestoornissen, gedefinieerd als een creatinineklaring ≤ 70 ml/min/1,73 m² om er zeker van te zijn dat de patiënt geschikt is voor HSC-transplantatie. Er is geen dosisaanpassing vereist.

Leverfunctiestoornis

Zynteglo is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Patiënten moeten beoordeeld worden op leverfunctiestoornissen om er zeker van te zijn dat de patiënt geschikt is voor HSC-transplantatie (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zynteglo bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Patiënten die seropositief zijn voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of humaan T-cel-lymfotroopvirus (HTLV)

Zynteglo is niet onderzocht bij patiënten met HIV-1, HIV-2, HTLV-1 of HTLV-2. Een negatieve serologietest voor HIV is nodig om zeker te zijn van acceptatie van aferesemateriaal voor de productie van Zynteglo. Aferesemateriaal van patiënten met een positieve HIV-test wordt niet geaccepteerd voor de productie van Zynteglo.

Wijze van toediening

Zynteglo is uitsluitend voor intraveneus gebruik (zie rubriek 6.6 voor alle details van het toedieningsproces).

Na voltooiing van de 4-daagse myeloablatieve conditioneringskuur, dient er een minimale uitwasperiode van 48 uur te zijn vóór Zynteglo-infusie.

Vóór de infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiënteninformatie op de infuuszak(ken) met Zynteglo. Het totaal aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van het informatieblad van de batch (zie rubriek 4.4).

Zynteglo-infusie dient zo snel mogelijk voltooid te worden en niet later dan 4 uur na ontdooiing. Elke infuuszak dient in minder dan 30 minuten toegediend te worden. In het geval dat er meer dan één infuuszak wordt verstrekt, moeten alle infuuszakken worden toegediend. Het gehele volume van elke infuuszak moet worden toegediend.

Na de Zynteglo-infusie moeten de standaardprocedures voor de behandeling van een patiënt na HSC-transplantatie worden gevolgd.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Eerdere behandeling met HSC-gentherapie.

Contra-indicaties voor de mobilisatiemiddelen en het middel voor myeloablatieve conditionering, moeten in overweging worden genomen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen voor een op cellen gebaseerde therapie moeten worden toegepast. Om te zorgen voor het terugvinden van de herkomst dienen de naam van het product, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende 30 jaar bewaard te worden.

Algemeen

De waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor de mobilisatiemiddelen en het middel voor myeloablatieve conditionering, moeten in overweging worden genomen.

Patiënten behandeld met Zynteglo mogen op geen enkel moment in de toekomst bloed, organen, weefsel of cellen voor transplantatie doneren. Deze informatie wordt verstrekt in de patiëntenwaarschuwingskaart die na de behandeling aan de patiënt moet worden gegeven.

Zynteglo is enkel bedoeld voor autoloog gebruik en mag niet worden toegediend aan andere patiënten. Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntidentificatiegegevens op de Zynteglo infusiezak(ken) en metalen cassette(s). Dien de infusie met Zynteglo niet toe als de gegevens op het patiëntspecifieke etiket op de infusiezak(ken) en de metalen cassette(s) niet overeenkomen met de bedoelde patiënt.

Risico's in verband met TDT en ijzerstapeling

Patiënten met TDT ervaren ijzerstapeling vanwege de chronische erythrocytentransfusies, wat kan leiden tot eindorgaanschade. HSC-transplantatie met myeloablatieve conditionering is niet geschikt voor patiënten met TDT met aanwijzingen voor ernstig verhoogd ijzer in het hart d.w.z. patiënten met een cardiale T2* <10 ms bij magnetische resonantiebeeldvorming (*magnetic resonance imaging* - MRI). Een MRI van de lever moet vóór de myeloablatieve conditionering bij alle patiënten worden uitgevoerd. Het verdient aanbeveling dat patiënten met MRI-resultaten die een ijzergehalte van de lever van ≥ 15 mg/g aantonen, een leverbiopsie ondergaan voor verdere evaluatie. Als de leverbiopsie *bridging fibrose*, cirrose of actieve hepatitis aantoont, is HSC-transplantatie met myeloablatieve conditionering niet geschikt.

Risico van insertionele oncogenese

Er zijn geen gevallen van myelodysplasie, leukemie of lymfoom gemeld in klinische studies met Zynteglo bij patiënten met TDT. Er zijn geen meldingen van LVV (lentivirale vector)-gemedieerde insertionele mutagenese resulterend in oncogenese na behandeling met Zynteglo. Er is hoe dan ook een theoretisch risico op myelodysplasie, leukemie of lymfoom na de behandeling met Zynteglo.

Patiënten moeten ten minste jaarlijks worden gecontroleerd op myelodysplasie, leukemie of lymfoom (met inbegrip van een volledige bloedtelling) gedurende 15 jaar na de behandeling met Zynteglo. Als

bij patiënten die Zynteglo hebben gekregen, myelodysplasie, leukemie of lymfoom wordt vastgesteld, dienen er bloedmonsters te worden afgenomen voor analyse van de integratiesite.

Serologische tests

Alle patiënten moeten worden getest op HIV-1/2 vóór mobilisatie en aferese, om zeker te zijn van acceptatie van aferesemateriaal voor de productie van Zynteglo (zie rubriek 4.2).

Interferentie met HIV-tests

Het is belangrijk op te merken dat patiënten die Zynteglo hebben ontvangen, waarschijnlijk positief testen bij polymerasekettingreactie (PCR)-tests voor HIV vanwege het inbrengen van het LVV-provirus, met een vals-positieve test voor HIV tot gevolg. Daarom dienen patiënten die Zynteglo hebben gekregen niet met een op PCR gebaseerde assay te worden gescreend voor HIV-infectie.

Falen van implantatie zoals gemeten door het aantal geïmplanteerde neutrofielen

De behandeling met Zynteglo omvat de infusie en implantatie van CD34⁺-HSC's die *ex vivo* met een LVV genetisch werden gemodificeerd. In klinische studies waren er geen patiënten bij wie de beenmergimplantatie faalde, zoals gemeten aan de hand van het aantal geïmplanteerde neutrofielen (N=45). Implantatie van neutrofielen vond plaats op mediane (min, max) dag 21,0 (13,38) na infusie van het geneesmiddel. Het falen van de implantatie van neutrofielen is een kortdurend maar potentieel ernstig risico, gedefinieerd als het niet bereiken van een absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 500 cellen/ μ l bij 3 opeenvolgende tellingen op verschillende dagen vanaf dag 43 na infusie van Zynteglo. Patiënten met falen van de implantatie van neutrofielen, moeten een rescuebehandeling krijgen met de reserveverzameling (zie rubriek 4.2).

Vertraagde implantatie van bloedplaatjes

Implantatie van bloedplaatjes wordt gedefinieerd als het bereiken van een aantal bloedplaatjes van $\geq 20 \times 10^9/l$ bij 3 opeenvolgende tellingen verkregen op verschillende dagen na de Zynteglo-infusie, zonder toediening van trombocytentransfusies gedurende 7 dagen onmiddellijk voorafgaand aan en tijdens de beoordelingsperiode. Patiënten met TDT behandeld met Zynteglo die implantatie van bloedplaatjes bereikten, hadden een mediane (min, max) bloedplaatjesimplantatie op dag 42,0 (19, 191) in klinische studies (N=45). Er is geen verband waargenomen tussen de incidentie van bloeding en vertraagde bloedplaatjesimplantatie. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van het risico op bloedingen tot bloedplaatjesherstel is bereikt. Patiënten moeten volgens de standaardrichtlijnen worden gemonitord voor trombocytopenie en bloeding. Bloedplaatjestellingen moeten naar medisch oordeel worden gemonitord totdat implantatie en bloedplaatjesherstel zijn bereikt. Het bepalen van het aantal bloedcellen en andere toepasselijke tests moeten onmiddellijk worden overwogen wanneer klinische symptomen optreden die wijzen op bloeding.

Gebruik van anti-retrovirale geneesmiddelen en hydroxyurea

Patiënten dienen geen anti-retrovirale geneesmiddelen of hydroxyurea te nemen gedurende ten minste één maand vóór de mobilisatie tot ten minste 7 dagen na de Zynteglo-infusie (zie rubriek 4.5). Als een patiënt anti-retrovirale geneesmiddelen nodig heeft voor HIV-profylaxe, dient de aanvang van de Zynteglo-behandeling, waaronder mobilisatie en aferese van CD34⁺-cellen via Zynteglo-infusie, te worden uitgesteld totdat een HIV-infectie afdoende uitgesloten kan worden volgens de plaatselijke richtlijnen inzake HIV-tests.

Zynteglo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 391-1564 mg natrium per ml, overeenkomend met 20 tot 78% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten dienen geen antiretrovirale geneesmiddelen of hydroxyurea te nemen gedurende ten minste één maand vóór de mobilisatie tot ten minste 7 dagen na de Zynteglo-infusie (zie rubriek 4.4).

Er moet rekening worden gehouden met geneesmiddelinteracties tussen ijzerbindende middelen en het myeloablatieve conditioneringsmiddel. Ijzerbindende middelen moeten 7 dagen voorafgaand aan het begin van de conditionering worden gestaakt. De samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor het ijzerbindend middel en het myeloablatieve conditioneringsmiddel, moeten worden geraadpleegd met betrekking tot de aanbevelingen aangaande gelijktijdig gebruik met CYP3A-substraten.

Sommige ijzerbindende middelen zijn myelosuppressief. Na de Zynteglo-infusie moet het gebruik van deze ijzerbindende middelen gedurende 6 maanden worden vermeden. Als ijzerchelatietherapie nodig is, overweeg dan toediening van niet-myelosuppressieve ijzerbindende middelen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Naar verwachting heeft Zynteglo geen interacties met de cytochroom-P450-enzymen van de lever of met geneesmiddeltransporteiwitten.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van erytropoësestimulerende middelen bij patiënten die behandeld worden met Zynteglo.

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Zynteglo is niet onderzocht.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Er zijn onvoldoende gegevens over blootstelling om een nauwkeurige aanbeveling te doen met betrekking tot de duur van anticonceptie na de behandeling met Zynteglo. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken moeten een betrouwbare anticonceptiemethode (spiraaltje of combinatie van hormonale anticonceptie en barrièremiddelen) gebruiken vanaf het begin van de mobilisatie tot en met ten minste 6 maanden na de toediening van Zynteglo. Raadpleeg de SPC van het myeloablatieve conditioneringsmiddel voor informatie over de noodzaak van doeltreffende anticonceptie bij patiënten die een conditionering ondergaan.

Zwangerschap

Een negatieve zwangerschapstest op serum moet worden bevestigd vóór het begin van de mobilisatie en opnieuw bevestigd voorafgaand aan de conditioneringprocedures en vóór de toediening van het geneesmiddel.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Zynteglo bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen studies naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met Zynteglo uitgevoerd. Zynteglo mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt vanwege de myeloablatieve conditionering (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of de getransduceerde cellen van Zynteglo aan een foetus in de uterus kunnen worden overgedragen.

Er bestaat geen mogelijkheid op kiemlijnoverdracht van het gen voor β^{A-T87Q} -globine na de behandeling met Zynteglo. De kans dat nakomelingen de algemene somatische uitdrukking van β^{A-T87Q} -globine zouden hebben, wordt dus verwaarloosbaar geacht.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Zynteglo in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het effect op zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die Zynteglo hebben ontvangen, is niet onderzocht.

Zynteglo mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Zynteglo op de menselijke vruchtbaarheid. De effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet in dieronderzoek geëvalueerd.

Er zijn gegevens beschikbaar over het risico op onvruchtbaarheid met myeloablatieve conditionering. Het is derhalve geadviseerd dat vóór de behandeling sperma of eicellen worden gecryoconserveerd, indien mogelijk.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zynteglo heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het effect van de mobilisatiemiddelen en het myeloablatieve conditioneringsmiddel op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen moet in overweging worden genomen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Zynteglo werd beoordeeld bij 45 patiënten met TDT. De enige ernstige bijwerking die kon worden toegeschreven aan Zynteglo was trombocytopenie (2,2%). Gezien de kleine patiëntenpopulatie en de grootte van de cohorten, geven de bijwerkingen in de onderstaande tabel niet een volledig overzicht van de aard en frequentie van deze voorvallen.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentieconventie volgens MedDRA. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1, 2 en 3 zijn lijsten met bijwerkingen, toegeschreven aan respectievelijk mobilisatie/afereze, myeloablatieve conditionering en Zynteglo, die door patiënten met TDT in klinische studies met Zynteglo werden ervaren.

Tabel 1 Bijwerkingen toegeschreven aan de mobilisatie/afereze

Systeem/orgaanklassen (SOC)	Zeer vaak (≥10%)	Vaak (≥1% - <10%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Splenomegalie, leukocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercalciëmie	Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen		Onrust
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, sensorische randneuropathie	Duizeligheid, ongemak aan het hoofd, paresthesie
Hartaandoeningen		Cardiale flutter
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hypoxie, epistaxis
Maag- darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken, opzwellen van de lippen, buikpijn, pijn in de bovenbuik, paresthesie oraal
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Botpijn	Rugpijn, ongemak aan het skeletspierstelsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Pyrexie, griepachtige ziekte, ongemak op de borst, pijn op de borst, reactie op de toedieningsplaats, bloeding van de katheterplaats, blauwe plek op de katheterplaats, blauwe plek op de injectieplaats, vermoeidheid, niet-cardiale pijn op de borst, pijn aan de plek van de katheter, pijn aan de toedieningsplaats, pijn aan de injectieplaats, pijn
Onderzoeken		Verminderd bloedmagnesium
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Citraattoxiciteit, kneuzing, verrichtingspijn

Tabel 2 Bijwerkingen toegeschreven aan myeloablatieve conditionering

SOC	Zeer vaak (≥10%)	Vaak (≥1% - <10%)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Neutropenische sepsis, systemische infectie, stafylokokkeninfectie, longontsteking, infectie van de onderste luchtwegen, urineweginfectie, slijmvliesinfectie, cellulitis, vaginale infectie, huiduitslag, folliculitis, tandvleesontsteking, vulvovaginale candidiase
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie	Lymfopenie, leukocytose, afname van monocyten, neutrofilie, gemiddelde hemoglobineconcentratie in de cel verhoogd
Endocriene aandoeningen		Primair hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hypocalciëmie, hypokaliëmie, metabole acidose, te veel vocht, vochtretentie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, hyperfosfatemie
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, lethargie, dysgeusie, ageusie, geheugenproblemen
Oogaandoeningen		Conjunctivale bloeding
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Duizeligheid
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen, atriumfibrillatie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hematoom, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis, farynxontsteking	Hypoxie, pulmonaire massa, dyspneu, pleurale effusie, gereutel, hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen, hoesten, laryngeale pijn, de hik, keelpijn
Maag-darmstelselaandoeningen	Stomatitis, braken, misselijkheid, diarree, tandvleesbloeding, verstopping, buikpijn, anale ontsteking	Anale bloeding, gastritis, gastro-intestinale ontsteking, opgezette buik, pijn in bovenbuik, anale fistels, dyspepsie, dysfagie, oesofagitis, aambeien, proctalgie, droge lippen
Lever- en galaandoeningen	Veno-occlusieve ziekte, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloeds bilirubine	Cholecystitis, cholelithiasis, hepatomegalie, geelzucht, toegenomen transaminasen, verhoogde gamma-glutamyltransferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, pruritus, hyperpigmentatie van de huid	Petechiën, ecchymose, huidpijn, voelbare purpura,

SOC	Zeer vaak (≥10%)	Vaak (≥1% - <10%)
		pigmentatiestoornis, pruritus gegeneraliseerd, purpura, zweetklieraandoening, urticaria, droge huid, uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Botpijn, spierpijn, pijn in de ledematen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie, pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding	Ovariumfalen, onregelmatige menstruatie, vroegtijdige menopauze, verhoogd follikelstimulerend hormoon in bloed, testosteron in het bloed afgenomen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, vermoeidheid, slijmvliesontsteking	Gezichtsoedeem, hypothermie, het koud hebben, pijn, xerose
Onderzoeken		C-reactief eiwit verhoogd, <i>Aspergillus</i> -test positief, bloedkalium verlaagd, gewichtsafname, alkalische fosfatase in het bloed verlaagd, magnesium in het bloed verlaagd, geforceerde uitademingsstroom verlaagd, totaaleiwit verlaagd, bloedalbumine verlaagd, reticulocyten telling verlaagd, percentage reticulocyten verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Transfusiereactie, schaafwond

Tabel 3 Bijwerkingen toegeschreven aan Zynteglo

SOC	Zeer vaak (≥10%)	Vaak (≥1% - <10%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
Bloedvataandoeningen		Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe
Maag- darmstelselaandoeningen	Buikpijn	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Niet-cardiale pijn op de borst

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloeden

Bloeden is een potentiële complicatie van trombocytopenie na myeloablatieve conditionering en behandeling met Zynteglo. De meerderheid van alle gemelde voorvallen van bloeden was niet ernstig. Er bestaat een risico op bloeden vóór trombocytentransfusie en dit kan doorgaan tot na trombocytentransfusie bij patiënten met aanhoudende trombocytopenie.

Na de trombocytentransfusie behielden alle patiënten bloedplaatjesniveaus van $\geq 20 \times 10^9/l$. Mediane (min, max) tijd tot niet ondersteunde bloedplaatjestellingen van $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\geq 100 \times 10^9/l$ was respectievelijk 51 (20, 268) dagen (N=45) en 63,5 (20, 1231) dagen (N=42) (zie rubriek 4.4 voor hulp bij monitoring en management van bloedplaatjes).

Veno-occlusieve ziekte van de lever

Ernstige voorvallen van veno-occlusieve ziekte van de lever zijn voorgevallen bij 11,1% van de patiënten na myeloablatieve conditionering; 80% van deze patiënten kreeg geen profylaxe voor veno-occlusieve ziekte van de lever. Alle patiënten die veno-occlusieve ziekte van de lever kregen, ontvingen behandeling met defibrotide en herstelden. Patiënten met TPT lopen mogelijk een groter risico op veno-occlusieve ziekte van de lever na myeloablatieve conditionering vergeleken met andere patiëntenpopulaties.

Infusiegerelateerde reacties op Zynteglo

Premedicatie voor infuusreacties werd beheerd naar inzicht van de arts. Infusiegerelateerde reacties op Zynteglo werden waargenomen bij 13,3% van de patiënten en kwamen voor op de dag van Zynteglo-infusie. Alle reacties verdwenen, en de meerderheid daarvan was licht. Voorvallen omvatten buikpijn, dyspneu, opvliegers en niet-cardiale pijn op de borst bij respectievelijk 11,1%, 2,2%, 2,2% en 2,2% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Volgens de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar vergelijkbaar met die bij volwassenen met als uitzondering dat veno-occlusieve ziekte en koorts vaker voorkwamen bij adolescenten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9. Overdosering

Er zijn geen gegevens met betrekking tot overdosering van Zynteglo uit klinische studies beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere hematologische middelen, ATC-code: B06AX02

Werkingsmechanisme

Zynteglo voegt functionele kopieën van een gewijzigde gen voor β -globine in de HSC's van patiënten toe door middel van transductie van autologe CD34⁺-cellen met BB305-LVV, waardoor de onderliggende genetische oorzaak van de ziekte wordt aangepakt. Na de Zynteglo-infusie, gaan de getransduceerde CD34⁺-HSC's zich in het beenmerg inplanten en zich differentiëren om rode bloedcellen te produceren met biologisch actieve β^{A-T87Q} -globine (een gewijzigd β -globine-eiwit) dat wordt gecombineerd met α -globine voor het produceren van functionele hemoglobine met β^{A-T87Q} -globine (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globine kan worden gekwantificeerd ten opzichte van andere soorten globine in perifeer bloed door middel van hoogwaardige vloeistofchromatografie. De expressie van β^{A-T87Q} -globine is ontworpen om de β/α -globine-disbalans in erytroïde cellen van patiënten met TDT te corrigeren en heeft het potentieel om de totale hemoglobinewaarde naar normale

niveaus te doen toenemen en om de afhankelijkheid van chronische erythrocytentransfusies te elimineren. Na een succesvolle implantatie en bereik van onafhankelijkheid van transfusies, zijn de effecten van het geneesmiddel naar verwachting levenslang.

Farmacodynamische effecten

Alle patiënten met TDT met een non- β^0/β^0 genotype die Zynteglo kregen met ten minste 3 maanden follow-up, produceerden HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204, N=4, HGB-205, N=15, HGB-207, N=3, HGB-212). Voor patiënten met ten minste 6 maanden follow-up, nam HbA^{T87Q} na de Zynteglo-infusie over het algemeen gestaag toe en stabiliseerde ongeveer bij maand 6. Patiënten hadden bij maand 6 mediaan (min, max) een HbA^{T87Q} van 4,901 (1,03, 9,59) g/dl in de fase 1/2-studies (N=14, HGB-204 en HGB-205) en 9,409 (3,35, 10,60) g/dl in lopende fase 3-studies (N=16, HGB-207 en HGB-212).

HbA^{T87Q} bleef over het algemeen stabiel tot en met maand 24 met een mediaan (min, max) van 6,444 (1,10, 10,13) g/dl in de voltooide fase 1/2-studies (N=14, HGB-204 en HGB-205), en 8,766 (0,89, 11,40) g/dl in de lopende fase 3-studies (N=3, HGB-207). HbA^{T87Q} bleef stabiel bij de laatste follow-up tot en met maand 60, hetgeen een stabiele integratie aantoonde van het gen voor $\beta^A\text{-T87Q}$ -globine in langdurige HSC's en een stabiele expressie van het gen voor $\beta^A\text{-T87Q}$ -globine in de cellen van de erytroïdlijn.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid was gebaseerd op 32 volwassen en adolescentie patiënten met TDT en een non- β^0/β^0 -genotype behandeld met Zynteglo (N=10, HGB-204, N=4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (zie tabel 4). Enkele patiënten waren opgenomen in de klinische onderzoeken met genotypes gekenmerkt door lage endogene β -globineproductie die fenotypisch vergelijkbaar zijn met die van patiënten met een β^0/β^0 -genotype homozygoot voor IVS I 110 of IVS I 5.

Tabel 4 Baseline kenmerken voor non- β^0/β^0 -patiënten met TDT ≥ 12 jaar oud behandeld met Zynteglo (Onderzoeken HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Onderzoek	Totaal aantal patiënten (jongvolwassenen/adolescenten)	Leeftijd (jaar) mediaan (min, max)	Transfusievolumes vóór registratie (ml/kg/jaar) mediaan (min, max)	Transfusiefrequentie vóór registratie (aantal/jaar) mediaan (min, max)
HGB-205	4 (2)	jongvolwassenen/adolescenten*	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)	volwassenen/adolescenten*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*Leeftijdsbereik wordt niet weergegeven om de identiteit van patiënten vertrouwelijk te houden.

Transfusie-afhankelijke β -thalassemie

Patiënten werden gezien als transfusie-afhankelijk als ze een voorgeschiedenis hadden van transfusies van rode bloedcellen van ten minste 100 ml/kg/jaar of ≥ 8 rode bloedceltransfusies per jaar in de 2 jaar voorafgaand aan de inclusie. In de klinische studies ontvingen de patiënten een mediaan (min, max) transfusievolume van rode bloedcellen van 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/jaar en een mediaan (min, max) aantal erythrocytentransfusies van 14,75 (10,0, 39,5) per jaar.

Adolescenten werden uitgesloten van fase 3-studies als ze een bekende en beschikbare HLA-compatibele gerelateerde HSC-donor hadden. De mediane (min, max) leeftijd in de studies was 19,0 (12, 34) jaar, 56,3% was vrouw, 59,4% Aziatisch en 40,6% wit/blank. Alle patiënten hadden een Karnofsky/Lansky performance score van ≥ 80 en de meesten (18/32, 56,3%) hadden een score van 100 bij baseline. De cardiale T2* bij baseline was >20 msec. De mediane (min, max) serumferritine bij baseline was 3778,7 (784, 22517) pmol/l en de mediane (min, max) ijzerconcentratie in de lever was 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilisatie en aferese

Alle patiënten ontvingen G-CSF en plerixafor voor mobilisatie van stamcellen voorafgaand aan de afereseprocedure. De geplande dosis van G-CSF was 10 $\mu\text{g/kg/dag}$ bij patiënten met een milt, en 5 $\mu\text{g/kg/dag}$ bij patiënten zonder milt, gegeven in de ochtend op dag 1 tot en met 5 van de mobilisatie. De geplande dosis plerixafor was 0,24 mg/kg/dag, gegeven in de avond op dag 4 en 5 van de mobilisatie. Als een derde dag voor de verzameling nodig was, werd de dosering van plerixafor en G-CSF uitgebreid tot dag 6. De dosis G-CSF werd met de helft verminderd als de telling van witte bloedcellen (WBC) $>100 \times 10^9/\text{l}$ was voorafgaand aan de dag van de aferese. Bij de meeste patiënten werd het minimale aantal CD34⁺-cellen dat nodig was om Zynteglo te produceren, met 1 cyclus van mobilisatie en aferese verzameld.

Conditionering vóór behandeling

Alle patiënten kregen volledige myeloablatieve conditionering met busulfan voorafgaand aan de behandeling met Zynteglo. De geplande dosis busulfan was 3,2 mg/kg/dag voor patiënten ≥ 18 jaar oud, toegediend als een dagelijkse 3 uur durende intraveneuze infusie gedurende 4 dagen met een aanbevolen doel-AUC_{0-24u} van 3800-4500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. De geplande dosis busulfan was 0,8 mg/kg voor patiënten van 12-17 jaar oud toegediend als een 2 uur durende intraveneuze infusie om de 6 uur voor een totaal van 16 doses met een aanbevolen doel-AUC_{0-6u} van 950-1125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. De SPC van busulfan werd gebruikt voor informatie over de geschikte methode voor het bepalen van de op het gewicht van de patiënt gebaseerde dosering. Dosisaanpassingen van busulfan werden zo nodig gedaan op basis van farmacokinetische monitoring.

De mediane (min, max) busulfandosis was 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/dag (N=32). AUC_{0-24u} werd gemeten op dag 1 en gaf informatie voor de dosis voor dag 3; de mediane (min, max) geschatte dagelijkse AUC was 4394,5 (3030, 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N=32). Alle patiënten met non- β^0/β^0 -genotypen ontvingen anti-convulsieve profylaxe met andere middelen dan fenytoïne voorafgaand aan het opstarten van busulfan. Fenytoïne werd niet gebruikt voor anti-convulsieve profylaxe vanwege de goed bekende inductie van glutathione-S-transferase en cytochroom-P450 en resulterende verhoogde klaring van busulfan, en vanwege de goede verkrijgbaarheid van effectieve anti-convulsieve medicatie die geen effect heeft op het metabolisme van busulfan.

In HGB-207 en HGB-212 was profylaxe voor veno-occlusive ziekte (VOD)/hepatisch sinusoidaal-obstructiesyndroom met ursodesoxycholzuur of defibrotide vereist volgens de instellingspraktijk.

Toediening van Zynteglo

Alle patiënten ontvingen Zynteglo met een mediane (min, max) dosis van $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) CD34⁺-cellen/kg als een intraveneuze infusie (N=32).

Na toediening van Zynteglo

Een totaal van 31,1% van de patiënten (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) ontvingen G-CSF binnen de 21 dagen na de Zynteglo-infusie. Het gebruik van G-CSF was in fase 3-studies echter niet aanbevolen gedurende 21 dagen na de Zynteglo-infusie.

Studies HGB-204 en HGB-205

HGB-204 en HGB-205 waren éénarmige, open-label fase 1/2-studies van 24 maanden waarin 22 patiënten met TDT waren opgenomen die behandeld werden met Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), van wie 14 een non- β^0/β^0 -genotype hadden (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) en 8 een β^0/β^0 -genotype in HGB-204. Alle patiënten voltooiden HGB-204 en HGB-205 en werden in de LTF-303-studie geïncubeerd voor follow-up op lange termijn. De mediane (min, max) duur van follow-up bij patiënten met een non- β^0/β^0 -genotype was 44,63 (35,8, 61,3) maanden. Alle patiënten waren nog in leven bij de laatste follow-up.

Het primaire eindpunt was transfusie-onafhankelijkheid (*transfusion independence*, TI) in maand 24, gedefinieerd als een gewogen gemiddelde Hb van ≥ 9 g/dl zonder erythrocytentransfusies in een continue periode van ≥ 12 maanden op elk moment tijdens de studie na de infusie van Zynteglo. Van de patiënten met een non- β^0/β^0 -genotype, bereikten 11/14 (78,6%, 95%-BI 49,2%-95,3%) TI in maand 24 (tabel 5). Onder deze 11 patiënten, was de mediane (min, max) gewogen gemiddelde Hb tijdens TI 10,51 (9,3, 13,3) g/dl (tabel 5).

Alle patiënten die op eender welk moment TI bereikten, waren nog steeds TI in maand 36 met een min, max duur van TI van 28,3+, 57,6+ maanden (N=11). De mediane (min, max) tijd tot de laatste erythrocytentransfusie was 0,46 (0,2; 5,8) maanden na de Zynteglo-infusie.

Bij de 3 patiënten die geen TI bereikten, werd een vermindering van 100%, 86,9% en 26,8% in het vereiste transfusievolume en van 100%, 85,3% en 20,7% in de transfusiefrequentie waargenomen tussen het bezoek in maand 6 tot en met het bezoek in maand 24, in vergelijking met hun erythrocytentransfusieniveaus voorafgaand aan de studie. Verminderings in volume en frequentie bleven aanhouden tijdens de laatste follow-up in LTF-303.

Het mediane (min, max) totale Hb in maand 6 voor patiënten die geen transfusie ontvingen in de voorafgaande 60 dagen was 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N=11). Het totale Hb bleef stabiel in maand 24 met een mediaan (min, max) van 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N=12) en in maand 36 met een mediaan (min, max) van 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N=13).

Na de Zynteglo-infusie werd ijzerchelatie bij de patiënt toegepast naar het oordeel van de arts. Van de 14 patiënten met het non- β^0/β^0 -genotype die behandeld waren in HGB-204 en HGB-205 en maand 6 hadden voltooid, meldde 9 patiënten (64,3%) aanhoudend gebruik van chelatie bij de laatste follow-up. De resterende 5 patiënten (35,7%) waren gestopt met ijzerchelatie, van wie 4 patiënten (28,6%) de chelatie hadden gestopt gedurende minstens 6 maanden met mediane (min, max) tijd vanaf stoppen van de chelatie tot laatste follow-up van 26,40 (11,5, 42,2) maanden voor deze patiënten. Daarnaast hadden van de 14 behandelde patiënten, 3 patiënten in HGB-205 (21,4%) flebotomie ondergaan om ijzer te verwijderen. Voor de 11 patiënten die TI behaalden, stopten 4 patiënten (36,4%) met chelatie gedurende minstens 6 maanden en kregen 3 patiënten (27,3%) flebotomie.

Voor patiënten die TI bereikten, was de mediane vermindering (min, max) in serumferritine 48 maanden na infusie van Zynteglo ten opzichte van de baseline 70,00% (39,2, 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). De mediane afname in ijzer in de lever ten opzichte van de baseline was 62,50%, variërend van een vermindering van 83,3% tot een vermeerdering van 269,2% (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Studies HGB-207 en HGB-212

HGB-207 en HGB-212 zijn lopende open-label fase 3-studies van 24 maanden met één enkele arm die zijn gepland met ongeveer 39 volwassenen, adolescenten en kinderen met TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), waarvan 29 een non- β^0/β^0 -genotype (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) en 10 een β^0/β^0 -genotype hebben in HGB-212. Deze studies worden uitgevoerd met een verbeterde transductie in vergelijking met de fase 1/2-studies, wat resulteert in een verhoogd gemiddeld aantal functionele kopieën van het transgen (β^{A-T87Q} -globine) geïntegreerd in de autologe CD34⁺-cellen. Achttien volwassenen en adolescenten met TDT met een non- β^0/β^0 -genotype werden behandeld met

Zynteglo in fase 3-studies (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) en de mediane (min, max) duur van opvolging-up was 15,92 (5,6, 26,3) maanden. Alle patiënten waren nog in leven bij de laatste follow-up.

Het primaire eindpunt was transfusie-onafhankelijkheid (*transfusion independence*, TI) in maand 24, gedefinieerd als een gewogen gemiddelde Hb van ≥ 9 g/dl zonder erytrocytentransfusies in een continue periode van ≥ 12 maanden op elk moment tijdens de studie na de infusie van Zynteglo. Tien patiënten zijn evalueerbaar voor de beoordeling van TI. Daarvan bereikten 9/10 (90,0%, 95%-BI 55,5-99,7%) TI bij de laatste follow-up. Onder deze 9 patiënten, was het mediane (min, max) gewogen gemiddelde Hb tijdens TI 12,22 (11,4, 12,8) g/dl (tabel 5).

Alle patiënten die TI bereikten, behielden TI met een min, max duur van TI van 12,1+, 21,3+ maanden (N=9). De mediane (min, max) tijd tot de laatste erytrocytentransfusie was 1,08 (0,5, 2,2) maanden na de Zynteglo-infusie.

Voor de enige patiënt die geen TI heeft bereikt, werd een vermindering van 51,5% in het vereiste transfusievolume en een vermindering van 43,4% in de transfusiefrequentie waargenomen van maand 12 tot maand 24, in vergelijking met zijn transfusieniveaus van rode bloedcellen voorafgaand aan de studie.

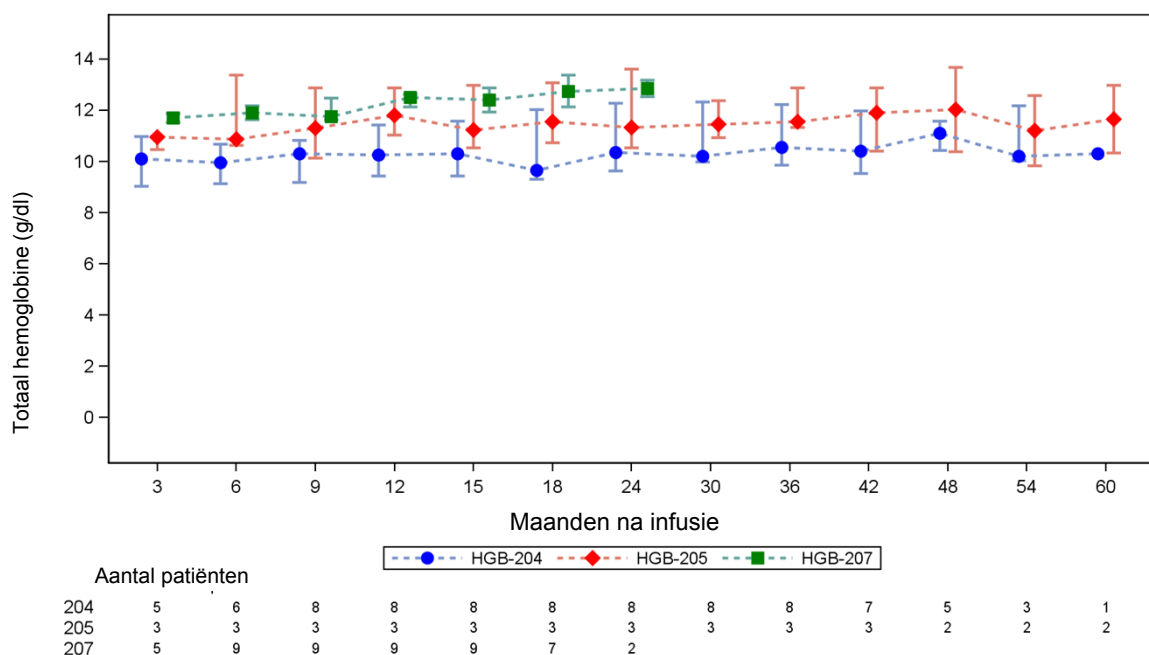
Het mediane (min, max) totale Hb in maand 6 voor patiënten die geen transfusie ontvingen in de voorafgaande 60 dagen was 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N=18). Totaal Hb bleef stabiel in maand 24 met een mediaan (min, max) van 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N=2).

Na de Zynteglo-infusie werd ijzerchelatie bij de patiënt toegepast naar het oordeel van de arts. Van de 18 non- β^0/β^0 patiënten die behandeld waren in HGB-207 en HGB-212 en maand 6 hadden voltooid, meldden 5 patiënten (27,8%) aanhoudend gebruik van chelatie bij de laatste follow-up. De resterende 13 patiënten (72,2%) waren gestopt met ijzerchelatie, van wie 9 patiënten (50,0%) de chelatie hadden gestopt gedurende minstens 6 maanden met mediane (min, max) tijd vanaf stoppen van de chelatie tot laatste follow-up van 16,89 (6,9, 25,4) maanden voor deze 9 patiënten. Daarnaast hadden van de 18 behandelde patiënten, 5 patiënten in HGB-207 (27,8%) flebotomie gekregen om ijzer te verwijderen. Van de 9 patiënten die TI behaalden, stopten 6 patiënten (66,7%) met chelatie gedurende minstens 6 maanden en kregen 2 patiënten (22,2%) flebotomie.

Er werden verkennende analyses uitgevoerd om resolutie van dyserythropoëse, het fundamentele pathofysiologische kenmerk van TDT, in het beenmerg te beoordelen. Beenmergbiopsien afgenomen vóór de behandeling waren consistent met een diagnose van TDT, inclusief een laag myeloïde/erytroïde verhouding (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) wat erytroïde hyperplasie weergeeft. Van 9 patiënten die TI hadden behaald en in maand 12 een beenmergbeoordeling hadden ondergaan, verhoogde de myeloïde/erytroïde-verhouding van een mediaan (min, max) van 0,2 (0,1 tot 0,7) bij baseline tot een mediaan (min, max) van 0,83 (0,6 tot 1,9) in maand 12 na infusie van Zynteglo, wat zou kunnen betekenen dat Zynteglo erythropoëse bij patiënten met TDT verbetert.

Algemene resultaten

Afbeelding 1 De mediane totale hemoglobinewaarde na verloop van tijd bij non- β^0/β^0 TDT-patiënten behandeld met Zynteglo die transfusie-onafhankelijkheid hebben bereikt (studies HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



De staven duiden de interkwartielbereiken aan.

Totaal Hb vertegenwoordigt diegenen zonder enige acute of chronische erythrocytentransfusies binnen 60 dagen voorafgaand aan de datum van de meting.

Tabel 5 Effectiviteitsuitkomsten voor non- β^0/β^0 -patiënten met TDT behandeld met Zynteglo (studies HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} na 6 maanden (g/dl) n mediaan (min, max)	HbA ^{T87Q} na 24 maanden (g/dl) n mediaan (min, max)	Hb na 6 maanden* (g/dl) n mediaan (min, max)	Hb na 24 maanden* (g/dl) n mediaan (min, max)	TI** n/N^ (%) [95%-BI]	WA Hb tijdens TI (g/dl) n mediaan (min, max)	Duur van TI (maanden) n mediaan (min, max)
HGB-205						
4 7,543 (4,94, 9,59)	4 8,147 (6,72, 10,13)	4 10,73 (7,6, 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4, 99,4]	3 11,35 (10,5, 13,0)	3 NR (38,2+, 57,6+)
HGB-204						
10 4,153 (1,03, 8,52)	10 5,418 (1,10, 9,60)	7 9,20 (7,7, 13,3)	8 10,35 (9,1, 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4, 97,5]	8 10,27 (9,3, 13,3)	8 NR (28,3+, 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35, 10,60)	3 8,766 (0,89, 11,40)	15 11,80 (8,4, 13,3)	2 12,85 (12,5, 13,2)	9/10 (90,0%) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NR (12,1+, 21,3+)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	NA***	3 12,10 (8,5, 12,2)	NA***	NA***	NA***	NA***

*Patiënten die geen transfusies hebben ontvangen in de voorafgaande 90 dagen.

**Transfusie-onafhankelijkheid (TI): een gewogen gemiddelde Hb van ≥ 9 g/dl zonder erythrocytentransfusies in een continue periode van ≥ 12 maanden op elk moment tijdens de studie na de infusie van het geneesmiddel.

*** Momenteel zijn er geen patiënten die op deze eindpunten beoordeeld kunnen worden.

N[^] vertegenwoordigd het totale aantal patiënten dat op TI beoordeeld kan worden, gedefinieerd als patiënten die hun hoofdstudie hebben voltooid (d.w.z. 24 maanden follow-up) of TI bereikten, of die geen TI zullen bereiken in hun hoofdstudie.

NR: niet bereikt. NA = niet van toepassing. Hb=Totaal HB. WA Hb = Gewogen gemiddelde (*Weighted Average*) Hb.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zynteglo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met β -thalassemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Zynteglo is een autoloog gentherapiegeneesmiddel bestaande uit autologe cellen die *ex vivo* genetisch zijn gemodificeerd. De aard van Zynteglo is zodanig dat conventionele studies met betrekking tot de farmacokinetiek, absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing zijn.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen conventioneel onderzoek naar genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gedaan.

De farmacologie, toxicologie en genotoxiciteit van de BB305-LVV gebruikt voor de transductie in de productie van Zynteglo, werden *in vitro* en *in vivo* geëvalueerd. Een *in vitro* uitgevoerde immortalisatie (IVIM)-assay uitgevoerd met BB305-LVV-getransduceerde beenmergcellen van muizen toonde een minimaal mutageen potentieel aan (*Fitness score* $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analyse van de insertiesite (*insertion site analysis*, ISA) van pre-transplantatie getransduceerde beenmergcellen van muizen en menselijke CD34⁺-HSC's toonde geen verrijking aan voor insertie in of in de buurt van kankergeassocieerde genen. Een farmacologische studie naar biodistributie, toxiciteit en genotoxiciteit werd uitgevoerd in een muismodel van β -thalassemie. In deze studie was er geen bewijs van toxiciteit, genotoxiciteit of oncogenese (tumorgeniciteit) gerelateerd aan BB305-LVV-integratie, en geen toxiciteit gerelateerd aan de productie van β^{A-T87Q} -globine. ISA van post-transplantatie beenmergcellen toonde geen voorkeursintegratie in de nabijheid van of in genen die klinisch geassocieerd zijn (voor gamma-retrovirale vectoren) met ofwel klonale dominantie ofwel leukemie, en werd er geen bewijs van klonale dominantie waargenomen. Aanvullende studies met menselijke CD34⁺-HSC's toegediend aan immunodeficiënte, myelogeablateerde muizen lieten geen toxiciteit, tumorgeniciteit of genotoxiciteit zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Cryostor CS5
Natriumchloride

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

Bevoren: 1 jaar bij $\leq -140^{\circ}\text{C}$.

Zodra ontdooid: maximaal 4 uur op kamertemperatuur (20°C - 25°C).

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -140^{\circ}\text{C}$ tot ontdooien en toediening.

Houd de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s).

Niet opnieuw invriezen na ontdooien.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

20 ml infuuszak(ken) van gefluoreerd ethyleenpropyleen, elk verpakt in een doorzichtige hoes in een metalen cassette.

Zynteglo wordt van de productiefaciliteit naar de opslag van het infusiecentrum verzonden in een cryoverzenddoos, die meerdere metalen cassettes kan bevatten die voor één enkele patiënt zijn bedoeld. Elke metalen cassette bevat één infuuszak met Zynteglo. Een patiënt kan meerdere infuuszakken hebben.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bestraling kan leiden tot inactivering van het geneesmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zynteglo hanteren, moeten gepaste voorzorgsmaatregelen treffen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Vorbereiding van de infusie

- Haal elke metalen cassette uit de opslag met vloeibare stikstof en verwijder elke infuuszak uit de metalen cassette.
- Controleer of er Zynteglo op de infuuszak(ken) staat gedrukt.
- Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntidentificatie-informatie op het etiket van de Zynteglo-infuuszak(ken). Dien Zynteglo niet toe als de informatie op de patiëntspecifieke infuuszak niet overeenkomt met de bedoelde patiënt.
- Controleer aan de hand van het bijbehorende informatieblad van de batch of u alle infuuszakken heeft en of van elke infuuszak de uiterste houdbaarheidsdatum nog niet is bereikt.
- Elke infuuszak dient te worden gecontroleerd op eventuele beschadigingen vóór het ontdooien en de infusie. Als een infuuszak beschadigd is, moeten de lokale richtlijnen worden gevolgd en dient er onmiddellijk contact te worden genomen met bluebird bio.

Ontdooien en toediening

- Ontdooi Zynteglo bij 37°C in een waterbad of droog bad. Het ontdooien van elke infuuszak duurt ongeveer 2 tot 4 minuten. Het geneesmiddel niet te lang laten ontdooien. Laat het geneesmiddel niet onbeheerd achter en dompel de infusiepoorten niet onder bij het ontdooien in een waterbad.

- Meng het geneesmiddel na het ontdooien voorzichtig, door de infuuszak te masseren totdat de gehele inhoud gelijk is. Leg de steriele poort van de infuuszak bloot door het beschermend verpakkingsmateriaal dat de poort bedekt, eraf te trekken.
- Open de infuuszak en infundeer het geneesmiddel volgens de standaardprocedures van de instelling voor toediening van celtherapie producten. Gebruik geen in-line bloedfilter of infuuspomp.
- Neem geen monsters van het geneesmiddel, en wijzig en bestraal het geneesmiddel niet.
- Dien de inhoud van elke infuuszak van Zynteglo toe via een intraveneuze infusie gedurende een periode van minder dan 30 minuten. Als er meer dan één infuuszak wordt geleverd, dient elke infuuszak volledig te zijn toegediend alvorens de volgende zak te ontdooien en te infunderen.
- Infundeer Zynteglo zo snel mogelijk en niet later dan 4 uur na het ontdooien. Spoel alle Zynteglo dat nog in de infuuszak en alle bijbehorende slangen achterblijft met ten minste 50 ml 0,9%- natriumchloride-oplossing om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen bij de patiënt worden geïnfundeerd.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Het geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Voor ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal moeten de lokale richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal worden gevolgd. Al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Zynteglo (vast en vloeibaar afval) dient te worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval volgens de lokale richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1367/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2019
Datum van laatste verlenging: 28 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
DUITSLAND

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
DUITSLAND

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Zynteglo in elke lidstaat, dient de vergunninghouder (Marketing Authorisation Holder, MAH) met de bevoegde nationale autoriteit overeenstemming te bereiken over de inhoud en het formaat van het voorlichtings- en gecontroleerde distributieprogramma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het voorlichtings- en gecontroleerde distributieprogramma richt zich op het bieden van informatie over het veilig gebruik van Zynteglo.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Zynteglo op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat ze Zynteglo zullen voorschrijven, uitreiken en/of gebruiken, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket of dit ontvangen om te verspreiden via beroepsorganisaties:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Voorlichtingspakket voor patiënten
- **Het voorlichtingsmateriaal voor artsen** moet het volgende bevatten:
 - De samenvatting van de productkenmerken
 - Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
 - Informatie voor hantering en toedieningsmethode.
- **De informatie voor beroepsbeoefenaren** in de gezondheidszorg zal de volgende belangrijke elementen bevatten:
 - Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor de mobilisatiemiddelen en de myeloablatieve conditionering dienen overwogen te worden.
 - Het hogere risico op een maligniteit na myeloablatieve conditionering moet uitdrukkelijk worden vermeld en uitgelegd aan de patiënt.
 - Behandeling met Zynteglo in de klinische studies werd in verband gebracht met vertraagde bloedplaatjestransplantatie. Er werd geen correlatie waargenomen tussen incidentie van bloedingsbijwerkingen (adverse events, AE's) en tijd tot bloedplaatjestransplantatie. Er dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden betreffende bloeding als gevolg van trombocytopenie. Patiënten dienen bewust gemaakt te worden van het risico op bloedingen die niet eenvoudig te identificeren zijn, zoals interne bloeding.
 - Behandeling met Zynteglo wordt theoretisch geassocieerd met het risico op insertiemutagenese, wat potentieel leidt tot de ontwikkeling van maligniteiten. Alle patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen van myelodysplasie, leukemie en lymfoom en verteld worden direct medische hulp in te roepen als deze tekenen aanwezig zijn.
 - Er is een negatieve serologie voor HIV nodig om zeker te zijn van acceptatie van aferesemateriaal voor productie van Zynteglo.
 - Het mogelijke risico van verlies van respons op gentherapie kan leiden tot verlies van onafhankelijkheid van transfusie of grotere behoefte aan transfusie voor patiënten die geen onafhankelijkheid van transfusie bereiken.
 - Alle patiënten dienen ten minste jaarlijkse gemonitord te worden op volledige bloedtellingen en totale hemoglobinewaarden om te controleren op respectievelijk myelodysplasie/leukemie/lymfoom en behoud van doeltreffendheid.
 - Het korte termijn potentiële risico van behandeling met Zynteglo vertegenwoordigd mislukken van transplantatie, wat beheerd zal worden door het toedienen van rescuecellen.
 - De noodzaak aan de patiënt uit te leggen en ervoor te zorgen dat deze het volgende begrijpt:
 - potentieel risico van behandeling met Zynteglo
 - tekenen van myelodysplasie/leukemie/lymfoom en wat te doen
 - inhoud van de informatie voor de patiënten

- de noodzaak de patiëntenwaarschuwingskaart bij zich te dragen en aan elke zorgprofessional te laten zien
 - registratie in het geneesmiddelenregister.
- Toepassingsgebied van het register en hoe patiënten geregistreerd moeten worden.
- **De informatie voor het hanteren en de toedieningsmethode voor professionals in de gezondheidszorg** zal de volgende belangrijkste elementen bevatten:
 - Instructies voor het ontvangen en bewaren van Zynteglo en hoe Zynteglo gecontroleerd dient te worden vóór toediening
 - Instructies voor het ontdooien van Zynteglo
 - Instructies voor beschermend materiaal en het omgaan met morsen.
- **Het informatiepakket voor de patiënt** dient het volgende te bevatten:
 - De bijsluiter
 - Informatie voor patiënt/verzorger
 - Een patiëntenwaarschuwingskaart.
- **De informatie voor de patiënt/verzorger** zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:
 - Behandeling met Zynteglo wordt theoretisch in verband gebracht met het risico op het ontwikkelen van maligniteit. Teken van myelodysplasie, leukemie en lymfoom en de noodzaak om spoedeisende hulp te zoeken als deze tekenen aanwezig zijn.
 - Waarschuwingskaart voor patiënten en de noodzaak dit bij zich te dragen en elke behandelende zorgverlener te vertellen dat ze behandeld zijn met Zynteglo.
 - Het potentiële risico van het verlies van respons op gentherapie kan leiden tot verlies van onafhankelijkheid van of grotere behoefte aan transfusies voor patiënten die geen onafhankelijkheid van transfusies hebben bereikt.
 - Het belang van jaarlijkse controles, ten minste eenmaal per jaar.
 - Behandeling met Zynteglo wordt geassocieerd met het risico op vertraagde bloedplaatjestransplantatie wat kan leiden tot een grotere neiging tot bloeden.
 - Teken en symptomen van bloeding en de noodzaak om contact op te nemen met een arts als er tekenen van ongebruikelijke of langdurige bloeding zijn of andere relevante tekenen.
 - Inschrijving in het register voor het geneesmiddel.
- **Op de patiëntenwaarschuwingskaart** zullen de volgende belangrijke boodschappen staan:
 - Informatie over het risico van vertraagde bloedplaatjestransplantatie wat mogelijk leidt tot bloedingen en theoretische risico's.
 - Verklaring dat de patiënt behandeld werd met gentherapie en geen bloed, organen, weefsel of cellen mag doneren.
 - Verklaring dat de patiënt behandeld werd met Zynteglo, waaronder partijnummer en behandelingsdatum/-data.
 - Informatie over het melden van bijwerkingen.
 - Informatie over de mogelijkheid van vals positieve resultaten bij bepaalde commercieel verkrijgbare HIV-testen vanwege Zynteglo.
 - Contactgegevens waarop een professionele zorgverlener verdere informatie kan opvragen.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Zynteglo op de markt wordt gebracht, een systeem is dat gericht is op het controleren van distributie van Zynteglo die verder gaat dan het controleniveau geregeld door middel van routine risicominimalisatiemaatregelen. Er moet voldaan worden aan de volgende vereisten voordat het product wordt voorgeschreven, geproduceerd, verstrekt en gebruikt:

- Zynteglo zal alleen beschikbaar zijn via behandelingscentra die door bluebird bio zijn gekwalificeerd om te zorgen voor de herleidbaarheid van de cellen van de patiënt en het geproduceerde geneesmiddel tussen het behandelende ziekenhuis en de productielocatie. De

selectie van behandelingscentra zal uitgevoerd worden in samenwerking met de betreffende nationale gezondheidszorgautoriteiten.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de toepasselijkheid van de acceptatiecriteria verder te bevestigen, dient de vergunninghouder de acceptatiecriteria opnieuw te beoordelen op eigenschappen gerelateerd aan werkzaamheidstesten met partijvrijgavedata en klinische resultaten na 6 maanden follow-up van 20 patiënten behandeld met commerciële partijen.	Wanneer 20 patiënten behandeld zijn met 6 maanden follow-up.
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om de veiligheid en doeltreffendheid van Zynteglo op de lange termijn verder te karakteriseren en contextualiseren bij patiënten van 12 jaar en ouder met transfusie-afhankelijke β -thalassaemie (transfusion-dependent β -thalassaemia TDT), die geen β^0/β^0 -genotype hebben, dient de vergunninghouder een onderzoek uit te voeren en de resultaten ervan in te dienen, gebaseerd op gegevens van een productregister (REG-501) en de gegevens over patiënten behandeld met (HLA)-compatibele gerelateerde HSC van een gevestigd Europees register als vergelijkingsgroep.	Protocol indiening: december 2020 Tussentijdse resultaten: - bij elke jaarlijkse vernieuwing - Dec. 2024 - Dec. 2034 Eindresultaten: Q4 2039

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de doeltreffendheid en veiligheid van Zynteglo te bevestigen bij patiënten van 12 jaar en ouder met transfusie-afhankelijke β -thalassaemie (transfusion-dependent β -thalassaemia TDT), die geen β^0/β^0 -genotype hebben, dient de vergunninghouder tussentijdse en finale gegevens in te dienen over Studie HGB-207.	Tussentijdse resultaten: bij elke jaarlijkse vernieuwing Eindresultaten: december 2021
Om de doeltreffendheid en veiligheid van Zynteglo te bevestigen bij patiënten van 12 jaar en ouder met transfusie-afhankelijke β -thalassaemie (transfusion-dependent β -thalassaemia TDT), die geen β^0/β^0 -genotype hebben, dient de vergunninghouder tussentijdse en finale gegevens in te dienen over patiënten met een ernstig non- β^0/β^0 -genotype zoals IVS-L110 geïncludeerd in Studie HGB-212.	Tussentijdse resultaten: bij elke jaarlijkse vernieuwing Eindresultaten: december 2021
Om de doeltreffendheid en veiligheid van Zynteglo te bevestigen bij patiënten van 12 jaar en ouder met transfusie-afhankelijke β -thalassaemie (transfusion-dependent β -thalassaemia TDT), die geen β^0/β^0 -genotype hebben, dient de vergunninghouder tussentijdse gegevens in te dienen en de resultaten van de follow-up na 5 jaar van Studie LTF-303.	Tussentijdse resultaten: bij elke jaarlijkse vernieuwing Eindresultaten: december 2024

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**METALEN CASSETTE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
(betibeglogene autotemcel)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een genetisch gemodificeerde autologe CD34⁺-cel-verrijkte populatie die hematopoëtische stamcellen bevat die zijn getransduceerd met een lentivirale vector die codeert voor het gen voor β^A-T87C -globine met een sterkte van $1,2 \cdot 20 \times 10^6$ cel/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook Cryostor CS5 en natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

20 ml

Zie het informatieblad van de batch voor het aantal infuuszakken en CD34⁺-cellen per kg voor deze patiënt.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -140^{\circ}\text{C}$ tot ontdooien en toediening. Houd de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s). Na ontdooien niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1367/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Patiënt-ID:
COI-ID:
Achternaam:
Voornaam:
Geboortedatum:
DIN:
Batch:
Zak-ID:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE
--

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INFUUSZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
(betibeglogene autotemcel)
Voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Patiënt-ID:
COI-ID:
Achternaam
Voornaam:
Geboortedatum:
DIN:
Batch:
Zak-ID:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Zie het informatieblad van de batch voor het aantal infuuszakken en CD34⁺-cellen per kg voor deze patiënt.
20 ml

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

GEGEVENS DIE BIJ ELKE ZENDING VOOR ÉÉN PATIËNT OP HET INFORMATIEBLAD VAN DE BATCH MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
(betibeglogene autotemcel)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Zynteglo is een genetisch gemodificeerde autologe CD34⁺-cellen-verrijkte populatie die hematopoëtische stamcellen bevat die zijn getransduceerd met een lentivirale vector die codeert voor het gen voor β^{A-T87Q}-globine.

3. IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

PATIËNTENINFORMATIE

Naam (achternaam, voornaam):
Geboortedatum (DD/MM/JJJJ):
Gewicht bij eerste verzameling (kg):
Patiënt-ID:

4. PARTIJNUMMER, INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN UITERSTE GEBRUIKSDATUM

INFORMATIE OVER GELEVERDE BATCH

De volgende batch werd vervaardigd en toegevoegd aan de zending:

Partijnummer/ COI-ID	DIN (Benoem alle afnames)	Aantal infuuszakken	Zak-ID (Benoem elke infuuszak)	Sterkte (× 10 ⁶ cellen/ml)	CD34 ⁺ -cellen (× 10 ⁶ CD34 ⁺ - cellen)	Uiterste gebruiksdatum {DD/MM/JJJJ}

5. DOSIS VAN HET GENEESMIDDEL

Totaal aantal infuuszakken: ____
Dosis: {N,N} × 10⁶ CD34⁺-cellen/kg

De minimale aanbevolen dosis van Zynteglo is 5,0 × 10⁶ CD34⁺-cellen/kg. In klinische studies zijn doses tot maximaal 20 × 10⁶ CD34⁺-cellen/kg toegediend.

6. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

BEWAAR DIT DOCUMENT EN HOUD BIJ DE HAND OM ER OP HET MOMENT VAN DE ZYNTGLO-INFUSIE OVER TE KUNNEN BESCHIKKEN.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor autoloog gebruik.

7. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

INSTRUCTIES VOOR BEWARING EN GEBRUIK

Bewaren in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -140^{\circ}\text{C}$ tot ontdooien en toediening. Bewaar de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s). Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal.

9. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOUDER EN NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

10. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1367/001

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt of verzorger

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie betibeglogene autotemcel

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

U krijgt een **patiëntenwaarschuwingskaart**. Deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie over uw behandeling met Zynteglo. U dient de Waarschuwingskaart voor patiënten altijd bij u te dragen en te laten zien aan uw arts of verpleegkundige wanneer u ze bezoekt of wanneer u in het ziekenhuis wordt opgenomen.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Lees de Waarschuwingskaart voor patiënten zorgvuldig en volg de instructies op. -

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zynteglo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zynteglo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zynteglo wordt gebruikt voor de behandeling van een ernstige genetische ziekte die transfusie-afhankelijke bètathalassemie (*transfusion-dependent beta-thalassaemia*, TDT) wordt genoemd, waaronder de ziekte die meestal bètathalassemie major genoemd wordt, bij patiënten van 12 jaar en ouder. Mensen met deze aandoening kunnen niet genoeg hemoglobine aanmaken, een eiwit in het bloed dat zuurstof vervoert. Meer specifiek, maken mensen met TDT vanwege een genetisch defect niet genoeg aan van een deel van het hemoglobine dat bèta-globine wordt genoemd. Vanwege dit defect hebben mensen met TDT bloedarmoede en hebben ze regelmatig bloedtransfusies nodig om te overleven.

Zynteglo is een soort geneesmiddel dat gentherapie wordt genoemd. Het wordt voor elke patiënt specifiek gemaakt, met behulp van de eigen (ook autologe genoemd) bloedstamcellen van de patiënt. Zynteglo dankt zijn werking aan het toevoegen van functionele kopieën van het gen voor bètaglobine in deze cellen, zodat de patiënt genoeg bètaglobine kan aanmaken om de totale hemoglobinewaarde te verhogen, bloedarmoede te verbeteren en meer zuurstof door het lichaam te vervoeren. Hierdoor heeft u minder of zelfs geen bloedtransfusies meer nodig.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding
- U heeft eerder gentherapie van uw bloedstamcellen gehad

- U bent allergisch voor een van de stoffen in de geneesmiddelen die u krijgt voor mobilisatie en chemotherapie (zie rubriek 3)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Zynteglo gebruikt.

Vóór behandeling met Zynteglo krijgt u geneesmiddelen die bekend staan als mobilisatiegeneesmiddelen en chemotherapeutische geneesmiddelen (zie rubriek 3 en 4 voor meer informatie over deze middelen, inclusief mogelijke bijwerkingen).

Voorafgaand aan de behandeling met Zynteglo, zal uw arts testen uitvoeren om er zich van te verzekeren dat uw hart en lever naar behoren functioneren zodat u veilig met Zynteglo kunt worden behandeld.

Zynteglo is speciaal voor u gemaakt, met behulp van uw eigen bloedstamcellen.

Nadat u bent behandeld met Zynteglo, zult u niet in staat zijn om in de toekomst bloed, organen of weefsels te doneren. Dit is omdat Zynteglo een gentherapiegeneesmiddel is.

Het toevoegen van een nieuw gen in het DNA van uw bloedstamcellen kan in theorie leiden tot myelodysplasie, leukemie of lymfoom hoewel in klinische studies met Zynteglo geen enkele patiënt myelodysplasie, leukemie of lymfoom heeft ontwikkeld. Na behandeling met Zynteglo wordt u gevraagd u in te schrijven in een register gedurende ten minste 15 jaar om de effecten van Zynteglo op de lange termijn beter te begrijpen. Tijdens de langdurige opvolging, zal uw arts u controleren op eventuele tekenen van myelodysplasie, leukemie of lymfoom, ten minste eenmaal per jaar.

Zynteglo wordt bereid met delen van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) die zijn gewijzigd, zodat ze geen HIV-infectie kunnen veroorzaken. Het gewijzigde virus wordt gebruikt om een werkend gen voor bètaglobine in uw bloedstamcellen in te brengen. Hoewel dit geneesmiddel u geen HIV-infectie zal geven, kan de aanwezigheid van Zynteglo in uw bloed leiden tot een vals-positief resultaat van de HIV-test bij sommige commerciële tests die een stukje van het HIV herkennen, dat wordt gebruikt om Zynteglo te maken. Als u na de behandeling positief test voor HIV, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

U krijgt chemotherapie voordat u Zynteglo krijgt om uw bestaande beenmerg te verwijderen. Als Zynteglo niet na chemotherapie kan worden toegediend of als de gewijzigde stamcellen zich niet in uw lichaam inplanten, kan de arts u een infusie geven met uw eigen originele bloedstamcellen, die zijn verzameld en bewaard voordat de behandeling werd gestart (zie ook rubriek 3, Hoe gebruikt u dit middel?).

Na het ontvangen van Zynteglo, kunt u een laag aantal bloedplaatjes hebben in uw bloed. Dit betekent dat uw bloed mogelijk niet in staat is om even goed te stollen als normaal en dat u gemakkelijk bloedingen kunt hebben. U moet medische hulp inroepen als u:

- uw hoofd stoot of een hoofdletsel heeft
- symptomen heeft die het gevolg kunnen zijn van een inwendige bloeding, zoals ongebruikelijke maag- of rugpijn, of ernstige hoofdpijn
- abnormale blauwe plekken of bloedingen heeft (zoals blauwe plekken zonder letsel, bloed in de urine, ontlasting, braaksel, of het ophoesten van bloed).

Uw arts zal u zeggen wanneer uw aantal bloedplaatjes naar de normale waarden is hersteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zynteglo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts.

U mag geen hydroxyurea (een geneesmiddel voor bloedaandoeningen) gebruiken of geneesmiddelen voor een HIV-infectie gedurende ten minste één maand voordat u de mobilisatie ondergaat en tot ten minste 7 dagen na de Zynteglo-infusie (zie ook rubriek 3, Hoe gebruikt u dit middel?).

U moet stoppen met het gebruik van geneesmiddelen voor het verwijderen van ijzer uit uw lichaam (zogenaamde ijzerbindende middelen: deferoxamine, deferipron en/of deferasirox) 7 dagen voordat u begint met de chemotherapie die aan de Zynteglo-infusie voorafgaat (zie rubriek 3, Hoe gebruikt u dit middel?). Uw arts zal u laten weten of en wanneer u weer moet starten met deze geneesmiddelen na de Zynteglo-infusie.

Bespreek het met uw arts als u vaccinaties nodig heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent, krijgt u een zwangerschapstest voordat u begint met mobilisatie, voordat u chemotherapie krijgt en vóór behandeling met Zynteglo om te bevestigen dat u niet zwanger bent.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die in staat zijn om een kind te verwekken moeten gebruik gaan maken van een betrouwbare anticonceptiemethode voordat hun bloedstamcellen worden verzameld en doorgaan tot ten minste 6 maanden na het krijgen van Zynteglo. Betrouwbare anticonceptiemethoden zijn onder andere een spiraaltje of een combinatie van orale anticonceptie (ook bekend als de pil) en condooms.

Het toegevoegde gen van Zynteglo zal niet aan uw kinderen worden doorgegeven. Uw kinderen hebben nog altijd het risico om uw oorspronkelijk gen voor bètaglobine over te erven.

U mag Zynteglo niet ontvangen als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of de bestanddelen van Zynteglo in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden.

Het kan mogelijk niet langer mogelijk zijn voor u om zwanger te worden of een kind te verwekken na het ontvangen van het chemotherapeutisch geneesmiddel. Als u zich zorgen maakt over het eventueel krijgen van kinderen, moet u dit voorafgaand aan de behandeling bespreken met uw arts. De beschikbare opties zijn mogelijk het bieden van reproductief materiaal om opgeslagen te worden in een weefselbank om op een later moment te gebruiken. Voor mannen kan dit sperma of testikelweefsel zijn. Voor vrouwen kunnen dit eitjes (eicellen) of ovarieel weefsel zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zynteglo heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De geneesmiddelen voor mobilisatie en chemotherapie kunnen echter duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. Vermijd rijden en het bedienen van machines als u zich duizelig, vermoeid of ziek voelt.

Zynteglo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 391-1564 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken-/tafelzout) in elke dosis. Dit komt overeen met 20-78% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Zynteglo wordt toegediend via een infuus in een ader. Het kan alleen worden gegeven in een gespecialiseerd ziekenhuis door artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met TDT, in het uitvoeren van beenmergtransplantaties en in het gebruik van gentherapiegeneesmiddelen.

Zynteglo kan alleen worden gemaakt als er genoeg van de juiste soort bloedstamcellen kan worden verzameld uit uw bloed (CD34⁺-bloedstamcellen). Ongeveer 2 maanden voorafgaand aan de behandeling met Zynteglo krijgt u een mobilisatiegeneesmiddel dat er voor zorgt dat uw bloedstamcellen vanuit het beenmerg naar de bloedstroom zullen verplaatsen. De bloedstamcellen kunnen dan worden verzameld door een machine waarin de bloedbestanddelen van elkaar worden gescheiden (aferesemachine). Het kan meer dan 1 dag in beslag nemen om voldoende bloedstamcellen te verzamelen om Zynteglo te maken en om te bewaren als vervangingscellen voor als Zynteglo niet kan worden gegeven of niet werkt.

Vóór, tijdens en na de behandeling met Zynteglo

Tijd	Wat gebeurt er	Waarom
Ongeveer 2 maanden voor de Zynteglo-infusie	Mobilisatiegeneesmiddel wordt gegeven	Om de bloedstamcellen uit het beenmerg naar uw bloedstroom te laten verplaatsen.
Ongeveer 2 maanden voor de Zynteglo-infusie	Bloedstamcellen worden verzameld	Om Zynteglo te maken en om te dienen als vervangingscellen indien nodig.
Ten minste 6 dagen voor de Zynteglo-infusie	Een chemotherapeutisch geneesmiddel wordt toegediend gedurende 4 dagen in het ziekenhuis	Om uw beenmerg voor de behandeling met Zynteglo voor te bereiden.
Start van behandeling met Zynteglo	Zynteglo wordt toegediend met een infuus in een ader. Dit gebeurt in het ziekenhuis en duurt minder dan 30 minuten voor elke infuuszak. Het aantal zakken varieert per patiënt	Om bloedstamcellen toe te voegen aan uw beenmerg die functionele kopieën bevatten van de bèta-globine.
Na de Zynteglo-infusie	U blijft gedurende ongeveer 3-6 weken in het ziekenhuis	Om te herstellen en te worden gevolgd tot uw arts ervan overtuigd is dat het veilig voor u is om uit het ziekenhuis te worden ontslagen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen waargenomen in klinische studies met Zynteglo zijn gerelateerd aan de mobilisatie en het verzamelen van de bloedstamcellen of het chemotherapeutisch geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het voorbereiden van uw beenmerg op de behandeling met Zynteglo.

Bespreek de mogelijke bijwerkingen als gevolg van de mobilisatiegeneesmiddelen en het chemotherapeutisch geneesmiddel met uw arts. Lees ook de bijsluiters voor deze geneesmiddelen.

Mobilisatie en verzamelen van bloedstamcellen

De meeste van deze bijwerkingen doen zich voor tijdens of binnen een paar dagen na de mobilisatie en het verzamelen van bloedstamcellen, maar kunnen ook later optreden. Vertel het uw arts onmiddellijk als bijwerkingen ernstig worden.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een laag aantal bloedplaatjes, wat het vermogen van het bloed om te stollen kan verminderen
- botpijn
- gevoelloosheid en pijn in handen en voeten
- misselijkheid
- hoofdpijn

- lage calciumconcentratie in het bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- bloedingen
- laag zuurstofgehalte in het bloed
- lage bloeddruk
- buikpijn
- rugpijn
- botpijn of spierpijn
- pijn of ongemak op de borst
- andere pijn
- opgewondenheid
- afwijkende bloedtestresultaten (verminderd magnesium en kalium, te veel citraat of toename van het aantal witte bloedcellen)
- abnormaal hartritme
- een blauwe plek, bloeding of pijn op de katheter- of injectieplaats
- reactie op de injectieplaats
- blauwe plekken
- duizeligheid, vermoeidheid
- vreemd gevoel in het hoofd
- overmatig zweten
- griepachtige ziekte
- gezwollen lippen
- tintelingen of gevoelloosheid van de handen, voeten of mond
- koorts
- huiduitslag
- vergrote milt wat kan leiden tot pijn links boven in uw buik of linkerschouder
- braken

Chemotherapeutisch geneesmiddel

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt na het ontvangen van het chemotherapeutisch geneesmiddel. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen en weken na het krijgen van het chemotherapeutisch geneesmiddel, maar kunnen zich ook veel later ontwikkelen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Pijn in de rechter bovenbuik onder de ribben, geel worden van de ogen of huid, snelle gewichtstoename, zwelling van armen, benen en buik, en moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige leveraandoening genaamd veno-occlusieve ziekte.
- Langdurige bloeding of bloeding zonder letsel zoals neusbloedingen, bloedend tandvlees of vaginale bloeding.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn

Vertel het uw arts onmiddellijk als bijwerkingen ernstig worden.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal rode en witte bloedcellen, soms met koorts
- toename van bepaalde enzymen in het bloed wat een indicatie kan zijn van een probleem met uw lever
- een laag aantal bloedplaatjes, wat het vermogen van het bloed om te stollen kan verminderen
- ongebruikelijke haaruitval of dunner wordend haar
- maagpijn, constipatie, diarree
- misselijkheid, braken
- koorts
- pijnlijke mond

- keelontsteking
- donkere vlekken op de huid
- pijn rond het rectum
- slaapproblemen
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- moeheid
- jeukende huid
- pijn en zwelling van het spijsverteringskanaal dat loopt vanaf de mond tot aan de poepgat

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- levensbedreigende ontstekingsreactie op een infectie samen met een laag aantal witte bloedcellen
- hartfalen
- infecties waardoor u zich warm, koud of bezweet kunt voelen
- massa in de longen
- opgezette buik
- vergrote lever
- ademhalingsmoeilijkheden
- buikpijn
- bloeding of blauwe plekken
- bloed in urine
- gele verkleuring van de ogen of de huid
- scheurtjes in de huid rondom de anus
- duizeligheid of gevoel van uit evenwicht zijn of dat de kamer rondom u draait
- geheugenproblemen
- angst
- positieve test voor *Aspergillus* (longaandoening veroorzaakt door schimmels)
- wijzigingen en afwijkingen in het hartritme
- pijn, waaronder in de rug, botten, huid, ledematen, anus of spieren
- vaginale schimmelinfectie
- brandend maagzuur
- ontsteking van de galblaas
- galstenen
- hoesten
- abnormale smaakzin of verlies van smaakzin
- slikproblemen
- zwelling van het gezicht
- het koud hebben
- overmatig water in het lichaam
- ontsteking of infectie van de haarfollikels
- verminderde snelheid van de lucht die uw longen verlaat
- maagklachten met misselijkheid en braken
- ontsteking in het maag-darmkanaal
- tandvleesaandoeningen
- aambeien (hemorroïden)
- hik
- lage bloeddruk
- lage lichaamstemperatuur
- laag zuurstofgehalte in het bloed
- pijn in de mond, keel of larynx (strottenhoofd)
- gebrek aan energie
- onregelmatige menstruatie
- verlies of vermindering van functie van uw eierstokken of teelballen

- vroege menopauze
- plekken op de huid van bloedingen onder de huid
- huid die verkleurd, vlekkerig, of donkerder of lichter is dan normaal
- vloeistof in of rond de long
- opvliegers
- vaker moeten plassen
- droge, jeukende huid
- droge lippen
- uitslag, soms met wondjes of pus
- ontstoken huidwondjes
- huidabrasie/schilferen van de huid
- zweetklieraandoening
- transfusiëreactie
- gewichtsverlies
- afwijkende uitslagen bij levertesten
- verhoogde concentratie van hemoglobine in cellen
- veranderingen in magnesium, calcium, kalium, fosfaat, albumine, eiwit, natrium in het bloed
- toename in bloedtest op ontsteking
- overmatig zuur in het lichaam dat niet door de nieren wordt verwijderd
- toename of afname van het aantal witte bloedcellen
- laag aantal onvolwassen (niet volledig ontwikkelde) rode bloedcellen
- toename van vrouwelijke hormonen
- verminderde testosteron

Zynteglo

De meeste bijwerkingen treden op tijdens of binnen een paar dagen na de behandeling met Zynteglo, maar kunnen later optreden. Vertel het uw arts onmiddellijk als bijwerkingen ernstig worden.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- maagpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal bloedplaatjes, wat het vermogen van het bloed om te stollen kan verminderen
- laag aantal witte bloedcellen
- kortademigheid
- pijn op de borst die niet het gevolg is van een hartprobleem
- blozen (rood en warm wordende huid)
- pijn in de benen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Deze informatie is enkel bedoeld voor artsen.

Aangezien dit geneesmiddel wordt toegediend door een gekwalificeerde arts, is deze verantwoordelijk voor de juiste bewaring van het geneesmiddel vóór en tijdens het gebruik, evenals voor de juiste verwijdering.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de buitenkant van de verpakkingcontainers en de infuuszak(ken).

Bewaren op $\leq -140^{\circ}\text{C}$ gedurende maximaal één jaar. Het geneesmiddel niet ontdooien voordat het klaar is om te worden gebruikt. Zodra ontdooit, bewaren bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) en gebruiken binnen 4 uur.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde bloedcellen. Ongebruikte geneesmiddelen dienen te worden verwijderd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel bestaat uit uw eigen bloedstamcellen met werkende kopieën van het gen voor bètaglobine dat kan worden gemeten in uw bloed. De concentratie is $1,2\text{--}20 \times 10^6 \text{CD34}^+$ -cellen (bloedstamcellen) per milliliter.
- De andere ingrediënten zijn een oplossing die wordt gebruikt om bevroren cellen te bewaren en natriumchloride. Zie rubriek 2, Zynteglo bevat natrium.

Hoe ziet Zynteglo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zynteglo is een heldere tot licht troebele, kleurloze tot geel of roze dispersie (mengsel) van cellen die wordt geleverd in één of meer doorzichtige infuuszakken, elk verpakt in een doorzichtige hoes in een afgesloten metalen container.

Uw naam en geboortedatum, evenals de gecodeerde informatie die u identificeert als de patiënt, staan afgedrukt op elke infuuszak en metalen container.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

bluebird bio (Nederland) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521 AZ Utrecht

Nederland

medinfo@bluebirdbio.com

Fabrikant

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

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

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

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

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

bluebird bio (Nederland) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

France

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

United Kingdom

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

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

bluebird bio (Nederland) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Simi/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Zynteglo wordt van de productie-eenheid naar de opslag van het infusiecentrum verzonden in een cryoverzenddoos, die meerdere metalen cassettes kan bevatten die voor één enkele patiënt zijn bedoeld. Elke metalen cassette bevat één infuuszak met Zynteglo. Een patiënt kan meerdere infuuszakken hebben. De infuuszak(ken) moeten in de metalen cassette(s) worden bewaard totdat u klaar bent om deze te ontdooien en te gebruiken.

Controleer of Zynteglo op de infuuszak(ken) staat gedrukt. Bevestig dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de unieke patiëntinformatie op de infuuszak(ken) en metalen cassette(s) vóór infusie. Controleer of u alle infuuszakken heeft en of elke Zynteglo-infuuszak binnen de uiterste gebruiksdatum is die op het bijbehorende informatieblad van de batch staat vermeld.

Controleer elke infuuszak op eventuele beschadigingen vóór het ontdooien en infusie. Als een infuuszak beschadigd is, moeten de plaatselijke richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal worden gevolgd en onmiddellijk contact worden opgenomen met bluebird bio.

Zynteglo is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik.

Verwijder de metalen verpakkingscontainer voorzichtig en ontdooi elke infuuszak bij 37°C in een waterbad of droog bad gedurende ongeveer 2-4 minuten. Het geneesmiddel niet te lang ontdooien. Laat het geneesmiddel niet onbeheerd achter en dompel de infusiepoorten niet onder bij het ontdooien in een waterbad. Na het ontdooien, het geneesmiddel voorzichtig mengen door de infuuszak te masseren totdat de gehele inhoud gelijk is. Leg de steriele poort van de infuuszak bloot door het beschermend verpakkingsmateriaal dat de poort bedekt, eraf te trekken. Open de infuuszak en

infundeer volgens de standaardprocedures van de instelling voor toediening van celtherapie producten. Gebruik geen in-line bloedfilter of infuuspomp. Neem geen monsters van het geneesmiddel, en wijzig of bestraal het niet.

Dien elke infuuszak toe via een intraveneuze infusie gedurende een periode van minder dan 30 minuten. Als er meer dan één infuuszak wordt geleverd, moet elke infuuszak volledig worden toegediend alvorens de volgende zak te ontdooien en infunderen.

Zynteglo mag niet opnieuw worden ingevroren. Infundeer zo snel mogelijk en niet meer dan na 4 uur na het ontdooien.

Spoel alle Zynteglo dat nog in de infuuszak overblijft en alle bijbehorende slangen met ten minste 50 ml 0,9%-natriumchlorideoplossing om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen bij de patiënt worden geïnfundeerd.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. De lokale richtlijnen voor omgaan met van mensen afkomstig materiaal die van toepassing zijn op dergelijke producten, dienen te worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zynteglo hanteren, moeten de standaard voorzorgsmaatregelen gebruiken die van toepassing zijn (het dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Werkoppervlakken en materialen die mogelijk met Zynteglo in contact zijn gekomen, moeten worden ontsmet met een virusdodend ontsmettingsmiddel volgens de instructies van de fabrikant.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd