

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β^{A-T87Q}-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Das fertige Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Infusionsbeuteln, die eine Dispersion von 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml, suspendiert in einer Kryokonservierungslösung, enthalten. Jeder Infusionsbeutel enthält etwa 20 ml Zynteglo.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 391–1.564 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion

Eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT), die keinen β⁰/β⁰-Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo beträgt 5,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 20 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis ist für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren dieselbe.

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

Mobilisierung und Apherese

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

Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von CD34⁺-Zellen beträgt 12 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. Wenn die Mindestdosis von Zynteglo von 5,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg nach der anfänglichen Arzneimittelherstellung nicht erreicht wird, kann der Patient sich einem oder mehreren zusätzlichen Mobilisierungs- und Apheresezyklen im Abstand von mindestens 14 Tagen unterziehen, um mehr Zellen für eine zusätzliche Herstellung zu gewinnen.

Die Entnahme einer CD34⁺-Stammzell-Reserve von mindestens 1,5 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg (bei Gewinnung durch Apherese) oder > 1,0 × 10⁸ TNC/kg (bei Gewinnung durch Knochenmarkentnahme) ist erforderlich. Diese Zellen müssen dem Patienten vor der myeloablativen Konditionierung und der Infusion mit Zynteglo entnommen und kryokonserviert werden. Die entnommene Reserve kann für eine Notfallbehandlung benötigt werden bei: 1. einer Beeinträchtigung von Zynteglo nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Zynteglo, 2. Nichtanwachsen des Transplantats (fehlendes Engraftment) oder 3. Einer Transplantatabstoßung nach der Zynteglo-Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

Konditionierung vor der Behandlung

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

Vor der Infusion von Zynteglo muss eine vollständige myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten myeloablativen Behandlungsschemas). Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hämoglobinwert (Hb) ≥ 11 g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten. Die Eisenchelat-Therapie sollte mindestens 7 Tage vor der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden. Die Prophylaxe für eine Lebervenen-Verschlusskrankheit (VOD) wird empfohlen. Abhängig vom für die myelo-

ablativen Konditionierung verwendeten Wirkstoff sollte eine Krampfanfallsprophylaxe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Prophylaxeschemas).

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

Verabreichung von Zynteglo

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

Nach der Verabreichung von Zynteglo

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Zynteglo wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance ≤ 70 ml/min/1,73 m², untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den spezifischen Patienteninformationen auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) bestätigt werden. Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel sollte ebenfalls anhand des Chargeninformationsblattes bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Vorherige Behandlung mit einer HSZ-Gen-therapie.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von Arzneimitteln für eine zellbasierte neuartige Therapie müssen zutreffen.

Allgemeines

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

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

Risiken im Zusammenhang mit TDT und Eisenüberladung

Bei TDT-Patienten tritt aufgrund regelmäßiger Erythrozytentransfusionen eine Eisenüberladung auf, die zu Organschäden führen kann. Eine HSZT mit myeloablativ Konditionierung ist bei TDT-Patienten mit nachgewiesenem stark erhöhtem Eisen im

Herz, d.h., Patienten mit kardialen T2* < 10 ms mittels Magnetresonanztomographie (MRT), nicht angebracht. Eine MRT der Leber sollte bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit MRT-Ergebnissen, die einen Eisengehalt in der Leber ≥ 15 mg/g nachweisen, zur weiteren Beurteilung einer Leberbiopsie unterzogen werden. Wenn die Leberbiopsie eine brückenbildende Fibrose, Zirrhose oder aktive Hepatitis nachweist, ist eine HSZT mit myeloablativ Konditionierung nicht angebracht.

Risiko einer Insertionsonkogenese

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

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

Serologische Tests

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

Beeinträchtigung des HIV-Tests

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

Engraftmentsversagen, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments

Die Behandlung mit Zynteglo beinhaltet die Infusion und das Engraftment von CD34⁺-HSZ, die *ex vivo* mit einem LVV genetisch modifiziert wurden. In klinischen Studien erfolgte, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments, bei keinem der Patienten ein Versagen des Knochenmark-Engraftments (N = 42). Das Neutrophilen-Engraftment trat im Median (min.; max.) an Tag 19,5 (13; 38) nach der Infusion des Arzneimittels auf. Ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments, definiert als Versagen bis Tag 43 nach der Zynteglo-Infusion bei 3 aufeinanderfolgenden Bestimmungen an drei verschiedenen Tagen eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 500 Zellen/μl zu erreichen, ist ein kurzfristiges, aber potenziell schwerwiegendes Risiko. Patienten, bei denen ein Versagen des Neutrophilen-

Engraftments auftritt, sollten eine Notfallbehandlung mit der entnommenen Stammzellreserve erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Thrombozyten-Engraftment ist definiert als 3 aufeinanderfolgende Thrombozytenzahlen ≥ 20 × 10⁹/l, die an verschiedenen Tagen nach der Zynteglo-Infusion gemessen werden ohne dass Thrombozyten-Transfusionen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor und während des Beurteilungszeitraums verabreicht wurden. In klinischen Studien erfolgte bei mit Zynteglo behandelten TDT-Patienten (N = 39), die ein Thrombozyten-Engraftment erreicht haben, das Thrombozyten-Engraftment im Median an Tag 41,0 (19, 191). Es wurde keine Korrelation zwischen der Blutungsinzidenz und einem verzögerten Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Die Patienten sollten über das Risiko von Blutungen bis zur Normalisierung der Thrombozyten aufgeklärt werden. Die Patienten sollten auf Thrombozytopenie und Blutungen gemäß den Standardrichtlinien überwacht werden. Die Thrombozytenzahl sollte gemäß medizinischer Beurteilung bis zum Thrombozyten-Engraftment und der Normalisierung der Thrombozyten überwacht werden. Ein Blutbild und andere geeignete Tests sollten unverzüglich erwogen werden, wenn klinische Symptome auftreten, die auf Blutungen hindeuten.

Anwendung von antiretroviralen Wirkstoffen und Hydroxyharnstoff

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung und mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach einer HIV-/HTLV-Exposition antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Zynteglo-Behandlung verschoben werden, bis ein HIV-Western-Blot und ein Viruslast-Assay 6 Monate nach der Exposition durchgeführt worden sind.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zynteglo wurde bei 42 TDT-Patienten beurteilt. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die auf Zynteglo

zurückgeführt wurde, war Thrombozytopenie (2,4%). Angesichts der geringen Patientenpopulation und Kohortengrößen geben die Nebenwirkungen in der nachfolgenden Tabelle keine vollständige Perspektive hinsichtlich der Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), und häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Die Tabellen 1, Tabelle 2 auf Seite 4 und Tabelle 3 auf Seite 5 enthalten Listen der Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese, myeloablativen Konditionierung bzw. Zynteglo zurückgeführt werden, die bei TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden, in klinischen Studien auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Blutungen stellen eine potenzielle Komplikation von Thrombozytopenie nach einer myeloablativen Konditionierung und Behandlung mit Zynteglo dar. Bei einem

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

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

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die auf die myeloablative Konditionierung zurückgeführt werden

SOC	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Neutropenische Sepsis, systemische Infektion, Staphylokokkeninfektion, Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Harnwegsinfektion, Schleimhautinfektion, Zellulitis, Vaginalinfektion, pustulöser Ausschlag, Follikulitis, Gingivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie	Lymphopenie, Leukozytose, niedrige Monozytenzahl, Neutrophilie, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hypokalzämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angststörung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Lethargie, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen		Bindehautblutung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo
Herzkrankungen		Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Rachenentzündung	Hypoxie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Lungenrasseln, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Husten, Kehlkopfschmerz, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Analektzündung	Anablutung, Gastritis, gastrointestinale Entzündung, abdominale Distension, Schmerzen im Oberbauch, Analfissur, Dyspepsie, Dysphagie, Ösophagitis, Hämorrhoiden, Proktalgie, Lippentrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberkrankheit mit Venenokklusion, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht	Cholezystitis, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Ikterus, Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Pruritus, Hauthyperpigmentierung	Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, palpable Purpura, Petechien, generalisierter Pruritus, Purpura, Schweißdrüsenkrankung, Urtikaria, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Knochenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Blutung	Nachlassen der ovariellen Funktion, unregelmäßige Menstruation, vorzeitige Menopause, follikelstimulierendes Hormon im Blut erhöht, Testosteron im Blut erniedrigt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Schleimhautentzündung, Gesichtssödem, Hypothermie, Kältegefühl, Schmerzen, Xerose

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Patienten trat 11 Tage nach der Behandlung mit Zynteglo als schwerwiegendes Ereignis Hypotonie aufgrund von Epistaxis auf. Alle anderen Blutungsereignisse waren nicht schwerwiegend. Vor dem Thrombozyten-Engraftment besteht ein Blutungsrisiko, das nach dem Thrombozyten-Engraftment bei Patienten mit fortgesetzter Thrombozytopenie weiterhin bestehen kann.

Nach dem Thrombozyten-Engraftment behielten alle Patienten in Abwesenheit von Thrombozytentransfusionen Thrombozytenspiegel von ≥ 20 × 10⁹/l bei. Die mediane (min.; max.) Dauer bis zu Thrombozytenzahlen von ≥ 50 × 10⁹/l und ≥ 100 × 10⁹/l ohne Unterstützung betrug 52 (20; 268) Tage bzw. 63 (20; 1.231) Tage. (Siehe Abschnitt 4.4 bzgl. Richtlinien zur Thrombozytenüberwachung und -behandlung.)

Hepatische venookklusive Erkrankung

Schwerwiegende Ereignisse einer hepatischen VOD traten bei 11,9 % der Patienten nach der myeloablativen Konditionierung auf. 80 % dieser Patienten erhielten keine VOD-Prophylaxe. Alle Patienten, bei denen VOD auftrat, wurden mit Defibrotid behandelt und erholten sich. Bei Patienten, die keine VOD-Prophylaxe erhielten, schien das Risiko für VOD erhöht zu sein. Bei Patienten mit TDT kann ein erhöhtes Risiko für VOD nach myeloablativer Konditionierung im Vergleich zu anderen Patientenpopulationen bestehen.

Infusionsbedingte Reaktionen auf Zynteglo

Prämedikation für Infusionsreaktionen wurde nach Ermessen des Arztes gehandhabt. Infusionsbedingte Reaktionen auf Zynteglo wurden bei 11,9 % der Patienten beobachtet und traten am Tag der Zynteglo-Infusion auf. Alle Reaktionen klangen ab. Die Ereignisse waren leicht und beinhalteten Abdominalschmerzen, Hitzewallung, Dyspnoe und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs bei 9,5 %, 2,4 %, 2,4 % bzw. 2,4 % der Patienten.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

Fortsetzung Tabelle

SOC	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Untersuchungen		C-reaktives Protein erhöht, Aspergillus Test positiv, Kalium im Blut erniedrigt, Gewicht erniedrigt, alkalische Phosphatase im Blut erniedrigt, Magnesium im Blut erniedrigt, forcierter expiratorischer Fluss erniedrigt, Gesamtprotein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, Retikulozytenzahl erniedrigt, Retikulozytenprozentzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion, Hautabschürfung

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die auf Zynteglo zurückgeführt werden

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Weitere hämatologische Wirkstoffe, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Zynteglo bringt funktionelle Kopien eines modifizierten β -Globin-Gens in die HSZ des Patienten ein, indem autologe CD34⁺-Zellen mit BB305LVV transduziert werden. Hierdurch wird die zugrundeliegende genetische Ursache der Krankheit angesprochen. Nach der Zynteglo-Infusion siedeln sich transduzierte CD34⁺-HSZ im Knochenmark an und differenzieren, was zur Bildung von Erythrozyten führt, die biologisch aktives β -A-T87Q-Globin (ein modifiziertes β -Globin-Protein) enthalten, welches in Kombination mit α -Globin zur Bildung von funktionellem, β -A-T87Q-Globin-haltigem Hb (HbA^{T87Q}) führt. β -A-T87Q-Globin kann mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie relativ zu anderen Globin-Spezies im peripheren Blut quantifiziert werden. Die Expression von β -A-T87Q-Globin wurde entwickelt, um das β/α -Globin-Ungleichgewicht in den Erythro-

zyten von TDT-Patienten zu korrigieren, und sie hat das Potenzial, das Gesamt-Hb auf normale Werte zu erhöhen und die Abhängigkeit von regelmäßigen Erythrozytentransfusionen zu beseitigen. Es wird erwartet, dass die Wirkung des Arzneimittels nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält.

Pharmakodynamische Wirkungen

Alle TDT-Patienten mit einem Non- β^0/β^0 -Genotyp, die Zynteglo mit mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung erhielten, bildeten HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 14, HGB-207; N = 1, HGB-212). Bei Patienten mit mindestens 6-monatiger Nachbeobachtung erhöhte sich das HbA^{T87Q} nach der Zynteglo-Infusion im Allgemeinen kontinuierlich und stabilisierte sich etwa 6 bis 9 Monate nach der Infusion. Die Patienten hatten in Monat 6 ein medianes HbA^{T87Q} (min.; max.) von 4,90 (1,0; 9,6) g/dl in den Phase-I/II-Studien (N = 14, HGB-204 und HGB-205) und 9,49 (3,4; 10,6) g/dl in der laufenden Phase-III-Studie (N = 11; HGB-207).

Das HbA^{T87Q} blieb im Allgemeinen bis Monat 24 mit einem Median (min.; max.) von 6,44 (1,1; 10,1) g/dl (N = 14, HGB-204 und HGB-205) und während der Langzeit-Nachbeobachtung in LTF-303 stabil, was die stabile Integration des β -A-T87Q-Globin-Gens in Langzeit-HSZ und eine stabile Ex-

pression des β -A-T87Q-Globin-Gens in Zellen der erythroiden Zelllinie nachweist.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit basiert auf Daten von 32 erwachsenen und jugendlichen TDT-Patienten mit einem Non- β^0/β^0 -Genotyp, die mit Zynteglo behandelt wurden (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (siehe Tabelle 4 auf Seite 6). In die klinischen Studien wurden nur wenige Patienten mit Genotypen eingeschlossen, die durch eine geringe endogene β -Globin-Produktion charakterisiert sind, wie z. B. Patienten, die homozygot für IVS-1-110 oder IVS-1-5 sind, und phänotypisch ähnlich zu Patienten mit einem β^0/β^0 -Genotyp sind.

Transfusionsabhängige β -Thalassämie (TDT)

Patienten wurden als transfusionsabhängig betrachtet, wenn sie in der Vorgeschichte Erythrozytentransfusionen mit mindestens 100 ml/kg/Jahr oder ≥ 8 Erythrozytentransfusionen pro Jahr in den beiden Jahren vor der Aufnahme hatten. Patienten in den klinischen Studien erhielten ein medianes (min.; max.) Erythrozytentransfusionsvolumen von 175,7 (139; 251) ml/kg/Jahr und eine mediane (min.; max.) Anzahl von 14,8 (10; 40) Erythrozytentransfusionen pro Jahr.

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

Mobilisierung und Apherese

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

Konditionierung vor der Behandlung

Bei allen Patienten wurde vor der Behandlung mit Zynteglo eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durch-

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

Tabelle 4 Baseline-Eigenschaften von Non-β⁰/β⁰-Patienten mit TDT im Alter von ≥ 12 Jahren, die mit Zynteglo behandelt wurden (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studie	Non-β ⁰ /β ⁰ -Patienten			
	Gesamtzahl (Jugendliche)	Alter Median (min.; max.)	Transfusionsvolumen vor der Behandlung (ml/kg/Jahr) Median (min.; max.)	Transfusionen vor der Behandlung pro Jahr Median (min.; max.)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16; 19)	181,85 (138,8; 197,3)	12,50 (10,5; 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16; 34)	151,28 (140,0; 234,5)	13,75 (10,0; 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12; 34)	192,92 (152,3; 251,3)	17,50 (11,5; 37,0)
HGB-212	3 (1)	21,0 (17; 33)	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,50; 39,5)

geführt. Für Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 3,2 mg/kg/Tag, verabreicht als tägliche 3-stündige i.v.-Infusion für 4 Tage mit einem empfohlenen AUC-Zielwert_{0–24 h} von 3800–4500 μM*min. Für Patienten im Alter von 12–17 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 0,8 mg/kg, verabreicht als 2-stündige i.v.-Infusion alle 6 Stunden für insgesamt 16 Dosen mit einem empfohlenen AUC-Zielwert_{0–6 h} von 950–1125 μM*min. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Busulfan wurde für Informationen hinsichtlich der geeigneten Methode zur Bestimmung der gewichtsbasierten Dosierung von Patienten verwendet. Dosisanpassungen von Busulfan wurden nach Bedarf basierend auf pharmakokinetischer Überwachung durchgeführt.

Die mediane (min.; max.) Busulfan-Dosis betrug 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/Tag (N = 32). An Tag 1 wurde die AUC_{0–24 h} bestimmt und bildete die Grundlage für die Dosis an Tag 3; die mediane (min.; max.) geschätzte tägliche AUC betrug 4417,0 (3030; 9087) μM*min. (N = 31). Alle Patienten mit Non-β⁰/β⁰-Genotypen erhielten vor Beginn der Busulfan-Behandlung eine Krampfanfallsprophylaxe mit anderen Wirkstoffen als Phenytoin. Phenytoin wurde aufgrund seiner wohlbekannteren Induktion der Glutathion-S-Transferase und von P450 und der daraus resultierenden Erhöhung der Busulfan-Clearance sowie aufgrund der weitverbreiteten Verfügbarkeit von Antikonvulsiva, die den Busulfan-Metabolismus nicht beeinträchtigen, nicht als Krampfanfallsprophylaxe angewendet.

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

Verabreichung von Zynteglo

Allen Patienten (N = 32) wurde Zynteglo in einer medianen (min.; max.) Zelldosis von 7,80 × 10⁶ (5,0; 19,4) CD34⁺-Zellen/kg als intravenöse Infusion verabreicht.

Nach der Verabreichung von Zynteglo

Insgesamt erhielten 28,6% der Patienten (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) innerhalb von 21 Tagen nach der Zynteglo-Infusion G-CSF. In Phase-III-

Studien wurde die Anwendung von G-CSF für 21 Tage nach der Zynteglo-Infusion jedoch nicht empfohlen.

Studien HGB-204 und HGB-205

HGB-204 und HGB-205 waren offene, einarmige, 24-monatige Phase-I/II-Studien mit 22 TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), von denen 14 einen Nicht-β⁰/β⁰-Genotyp (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) und 8, in HGB-204, einen β⁰/β⁰-Genotyp hatten. Alle Patienten schlossen die HGB-204 bzw. HGB-205 ab und wurden für die langfristige Nachbeobachtung in die LTF-303-Studie aufgenommen. Die mediane (min.; max.) Nachbeobachtungsdauer betrug 40,48 (29,3; 58,6) Monate. Alle Patienten waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) bis Monat 24, definiert als gewichteter Durchschnitt von Hb ≥ 9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von ≥ 12 Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Zynteglo-Infusion. Von den Patienten mit einem Non-β⁰/β⁰-Genotyp erreichten bis Monat 24 11/14 (78,6%; 95%-KI 49,2%-95,3%) eine TI (Tabelle 2). Bei diesen 11 Patienten betrug der mediane (min.; max.) gewichtete Durchschnitt des Hbs während der TI 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (Tabelle 5).

Alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine TI erreicht haben, behielten die TI bis Monat 30 bei, mit einer min., max. Dauer der TI von 21,2+, 56,3+ Monaten. Die mediane (min.; max.) Zeit bis zur letzten Erythrozytentransfusion betrug 0,46 (0,2; 5,8) Monate nach der Zynteglo-Infusion.

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

Das mediane (min.; max.) Gesamt-Hb in Monat 6 betrug bei Patienten, die in den vorangegangenen 60 Tagen keine Transfusion erhalten hatten, 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N = 11). Das Gesamt-Hb blieb bis Mo-

nat 24, bei einem Median (min.; max.) von 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N = 12), und bis Monat 36, bei einem Median (min.; max.) von 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N = 11), stabil.

Nach der Zynteglo-Infusion erfolgte die Behandlung des Eisenspiegels des Patienten nach Ermessen des Arztes. Alle Patienten in HGB-204 nahmen die Eisenchelator-Therapie wieder auf und verwendeten weiterhin Eisenchelatoren. Ein Patient in HGB-205 nahm die Eisenchelation wieder auf und verwendet weiterhin Eisenchelatoren. Drei Patienten in HGB-205 haben mit Phlebotomie begonnen.

48 Monate nach der Infusion von Zynteglo betrug bei Patienten, die eine TI erreicht haben, die mediane (min.; max.) Reduktion des Serumferritinspiegels gegenüber Baseline 75,02% (39,2; 84,8) (N = 3, HGB-204; N = 2, HGB-205). Die mediane Reduktion des Eisengehalts in der Leber betrug 67,14% in einem Bereich von einer 83,3%igen Reduktion bis zu einem 269,2%igen Anstieg gegenüber Baseline (N = 3, HGB-204; N = 2, HGB-205).

Studien HGB-207 und HGB-212

HGB-207 und HGB-212 sind laufende offene, einarmige, 24-monatige Phase-3-Studien, die voraussichtlich 39 Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit TDT einschließen (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), von denen 29 einen Nicht-β⁰/β⁰ Genotyp (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) und 10, in HGB-212, einen β⁰/β⁰ Genotyp haben. Diese Studien werden mit einer im Vergleich zu den Phase-I/II-Studien verbesserten Transduktion durchgeführt, was zu einer höheren durchschnittlichen Anzahl funktioneller Kopien des Transgens (β^{A-T87Q}-Globin), die in den autologen CD34⁺-Zellen integriert sind, führt. Achtzehn Erwachsene und Jugendliche mit TDT mit einem Non β⁰/β⁰-Genotyp wurden mit Zynteglo in den Phase-III-Studien (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) behandelt und die mediane (min.; max.) Dauer ihrer Nachbeobachtung betrug 10,0 (1,3; 22,2) Monate. Alle Patienten waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit (TI) bis Monat 24, definiert als gewichteter Durchschnitt von Hb ≥ 9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von ≥ 12 Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie

nach der Zynteglo-Infusion. Fünf Patienten sind für die Beurteilung der TI auswertbar. Von diesen erreichten 4/5 (80,0%; 95 %-KI 28,4–99,5%) zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine TI. Bei diesen 4 Patienten betrug der mediane (min.; max.) gewichtete Durchschnitt des Hbs während der TI 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (Tabelle 5).

Alle Patienten (N = 4), die eine TI erreicht haben, haben diese mit einer min.; max. Dauer der TI von 12,0+; 18,2+ Monaten beibehalten. Die mediane (min.; max.) Zeit bis zur letzten Erythrozytentransfusion betrug 0,95 (0,5; 1,1) Monate nach der Zynteglo-Infusion.

Für den einzigen Patienten, der keine TI erreicht hat, wurde von der Entlassung aus dem Krankenhaus bis zu seinem letzten Studienbesuch eine Reduktion des erforderlichen Transfusionsvolumens um 75,8% und der Transfusionshäufigkeit um 74,9% verglichen mit den Erythrozytentransfusionen vor der Studie beobachtet.

Das mediane (min.; max.) Gesamt-Hb in Monat 6 bei Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 60 Tage keine Transfusion erhalten hatten, betrug 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N = 11).

Nach der Zynteglo-Infusion erfolgte die Eisenchelatbehandlung des Patienten nach Ermessen des Arztes. Von den 11 Patienten, die nach der Zynteglo-Infusion für mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden, begannen 6 Patienten die Eisenchelatbehandlung oder Phlebotomie nicht erneut, 3 Patienten begannen die Eisenchelatbehandlung erneut und 2 Patienten erhielten Phlebotomie, um den Eisenspiegel zu reduzieren.

Zur Bestätigung des Abklingens der Dyserythropoese, dem zugrundeliegenden physiologischen Merkmal der TDT, wurden explorative Analysen im Knochenmark durchgeführt. Vor der Behandlung entnommene Knochenmarkbiopsien stimmten mit der Diagnose einer TDT überein, einschließlich eines niedrigen Myeloid-Erythroid-Verhältnisses (N = 15, HGB-207), das eine erythroide Hyperplasie widerspiegelt. Von 8 Patienten, die innerhalb der Studie ausreichend nachbeobachtet wurden, um eine Knochenmarkbeurteilung nach 12-monatiger Nachbeobachtung zu erhalten, erhöhte sich bei 7 Patienten das Myeloid-Erythroid-Verhältnis etwa 12 Monate nach der Zynteglo-Infusion von einem Bereich von 0,1 bis 0,5 bei Baseline auf einen Bereich von 0,6 bis 1,9, was darauf hindeutet, dass Zynteglo die Erythropoese bei TDT-Patienten verbessert.

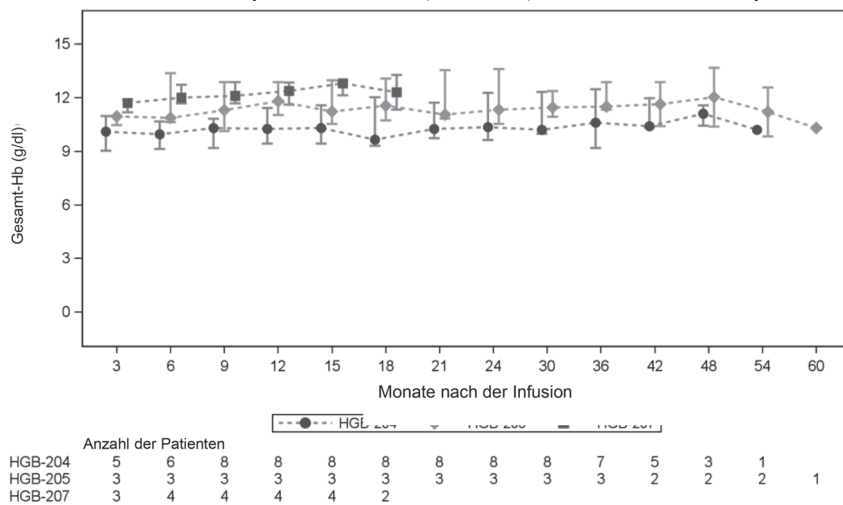
Gesamtergebnisse

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 5 auf Seite 8

Kinder und Jugendliche

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

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



Die Balken stellen Interquartilbereiche dar.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität des bei der Herstellung von Zynteglo für die Transduktion verwendeten BB305-LVV wurde *in vitro* und *in vivo* untersucht. Ein *in vitro*-Immortalisierungs (IVIM)-Assay, der mit BB305-LVV transduzierten Maus-Knochenmarkzellen (BMC) durchgeführt wurde, zeigte ein minimales mutagenes Potenzial (Fitness-Score $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Eine Insertionsstellenanalyse (ISA) von Maus-BMC und menschlichen CD34⁺-HSZ, die vor der Transplantation transduziert wurden, zeigten keine Anreicherung von Insertionen in oder in der Umgebung von Genen, die mit Krebs in Verbindung stehen. Eine Studie zur Pharmakologie, Biodistribution, Toxizität und Genotoxizität wurde in einem Mausmodell für β -Thalassämie durchgeführt. In dieser Studie gab es keine Hinweise auf Toxizität, Genotoxizität oder Onkogenese (Tumorigenität) in Verbindung mit der Integration des BB305-LVV und keine Toxizität in Verbindung mit der Bildung von β^{A-T87Q} -Globin. Eine ISA der BMC nach der Trans-

plantation zeigte keine bevorzugte Integration in der Nähe von oder innerhalb von Genen, die klinisch (für gammaretrovirale Vektoren) entweder mit klonaler Dominanz oder Leukämie in Verbindung stehen, und es wurden keine Hinweise auf klonale Dominanz beobachtet. Zusätzliche Studien mit menschlichen CD34⁺-HSZ, die an immundefiziente Mäuse nach einer Myeloablation verabreicht wurden, zeigten keine Toxizität, Tumorigenität oder Genotoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryosstor CS5
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Gefroren: 1 Jahr bei $\leq -140^\circ\text{C}$.
Nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur ($20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Zynteglo wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallbehälter enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszen-

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse für Nicht-β⁰/β⁰-TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und LTF-303)

HbA ^{T87Q} (g/dl) in Monat 6 n Median (min.; max.)	HbA ^{T87Q} (g/dl) in Monat 24 n Median (min.; max.)	Hb (g/dl) in Monat 6* n Median (min.; max.)	Hb (g/dl) in Monat 24* n Median (min.; max.)	TI** n/N [^] (%) [95 %-KI]	WA-Hb während TI (g/dl) n Median (min.; max.)	Dauer der TI (Monate) n Median (min.; max.)
Studie HGB-205						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,30 (10,5; 13,0)	3 N. e. (34,9+; 56,3+)
Studie HGB-204						
10 4,153 (1,03; 8,52)	10 5,418 (1,10; 9,60)	7 9,20 (7,7; 13,3)	8 10,35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,2)	8 N. e. (21,2+; 45,3+)
Studie HGB-207						
11 9,494 (3,35; 10,60)	n.z.***	11 11,90 (8,4; 13,3)	n.z.***	4/5 (80,0%) [28,4; 99,5]	4 12,42 (11,5; 12,6)	4 N. e. (12,0+; 18,2+)

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

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

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

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

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

trums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Zynteglo. Für einen Patienten können mehrere Infusionsbeutel vorhanden sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bestrahlung könnte zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen.

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

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

Vorbereitung der Infusion

- Jede Metallkassette der Flüssigstickstoffaufbewahrung entnehmen und jeden Infusionsbeutel aus den Metallkassetten nehmen.
- Bestätigen, dass auf dem/den Infusionsbeutel(n) Zynteglo aufgedruckt ist.
- Bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) befinden. Zynteglo darf nicht infundiert werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Alle Infusionsbeutel auf Vollständigkeit prüfen und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblattes für jeden Infusionsbeutel bestätigen, dass sich dieser innerhalb des Verfalldatums befindet.

- Jeder Infusionsbeutel sollte vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beeinträchtigt ist, sollten die lokalen Richtlinien befolgt und umgehend bluebird bio kontaktiert werden.

Auftauen und Verabreichung

- Auftauen von Zynteglo bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad. Das Auftauen jedes Infusionsbeutels dauert etwa 2 bis 4 Minuten. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Infusionsports beim Auftauen in einem Wasserbad nicht untertauchen.
- Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Kneten des Infusionsbeutels vorsichtig mischen bis der gesamte Inhalt homogen ist. Den sterilen Port am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Port abdeckt, freilegen.
- Den Infusionsbeutel mit dem Arzneimittel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden.
- Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern oder bestrahlen.
- Jeden Infusionsbeutel von Zynteglo per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten verabreichen. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel vorhanden ist, jeden Infusionsbeutel vollständig verabreichen, bevor der nächste Infusionsbeutel aufgetaut und verabreicht wird.
- Zynteglo sollte so bald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen verabreicht werden. Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Zynteglo und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 0,9%igen Na-

triumchloridlösung spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1367/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

29. Mai 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> und auf den Internetseiten des Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (PEI) <http://www.pei.de> verfügbar.



Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

bluebird bio (Germany) GmbH
Med-Info Kontakt Tel: +49 (0)89 3803 7456

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt