

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strimvelis 1–10 miljoonaa solua/ml, infuusioneste, dispersio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Autologinen CD34⁺-rikastettu solufraktio, jonka sisältämiin CD34⁺-soluihin on transduktoitu retrovirusvektori, joka koodaa ihmisen adenosiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä ihmisen hematopoieettisista (CD34⁺) kantasoluista / progenitorisoluista.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Lopullinen lääkevalmiste on yhteen tai useampaan etyyliivinyliasetaatista valmistettuun (EVA) pussiin pakattu autologinen CD34⁺-rikastettu solufraktio, jonka sisältämiin CD34⁺-soluihin on transduktoitu ihmisen ADA:n cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori.

Jokaisen erän pakkausmerkintöihin on kirjattu CD34⁺-solumäärä/kg ja lääkevalmisteen kokonaissolumäärä. Pitoisuus on 1–10 miljoonaa CD34⁺-solua/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,15 mmol natriumia / ml (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Samea tai kirkas, väritön tai vaaleanpunainen soludispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Strimvelis on tarkoitettu adenosiinideaminaasin puutteesta johtuvan vaikean kombinoidun immuunivajauksen (ADA-SCID) hoitoon, kun käytävissä ei ole sopivaa ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) suhteen yhteensopivaa kantasolujen sukulaistuottajaa (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Strimvelis on annettava erikoistuneessa elinsiirtokeskuksessa, ja sen voi antaa vain lääkäri, jolla on aikaisempaa kokemusta ADA-SCID-potilaiden hoidosta ja autologisten CD34⁺ *ex vivo* -geeniterapiavalmisteiden käytöstä. Ennen Strimvelis-hoidon aloittamista hoidosta on keskusteltava potilaan ja/tai hänen perheenjäsentensä kanssa. Potilaiden edellytetään liittyvän hoidon seurantarokisteriin, ja heidän tilaansa seurataan pitkäaikaisesti.

Varalle tarvitaan CD34⁺-kantasolujen varasto, sisältäen vähintään 1 miljoonaa CD34⁺-solua/kg. Nämä solut on kerättävä potilaalta viimeistään 3 viikkoa ennen Strimvelis-hoitoa. Varastoon kerättyjä kantasoluja

voidaan käyttää varahoitona, jos lääkevalmisteen valmistaminen epäonnistuu, solujen siirto epäonnistuu tai Strimvelis-hoidon jälkeen esiintyy pitkäaikaista luuytimen aplasiaa.

Potilaan on kyettävä luovuttamaan riittävä määrä CD34⁺-soluja, jotta saadaan vähintään 4 miljoonaa puhdistettua CD34⁺-solua/kg Strimvelis-valmisteen valmistamista varten.

Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Strimvelis-infuusiopussiin (-pusseihin) ja/tai -pakkaukseen merkittyjä olennaisia yksilöllisiä potilastietoja (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Valmisteleva hoito

Suositellaan, että potilaalle annetaan busulfaania 0,5 mg/kg laskimoon 6 tunnin välein kahtena peräkkäisenä päivänä alkaen kolme vuorokautta ennen Strimvelis-valmisteen antamista. Busulfaanin kokonaisannos on 4 mg/kg, ja se annetaan jaettuna kahdeksaan 0,5 mg/kg annokseen. Busulfaanin pitoisuus plasmassa mitataan veren sarjanäytteistä jokaisen päivän ensimmäisen annoksen jälkeen sopivaa menetelmää käyttäen. Jos busulfaanin AUC-arvo on yli 4000 nanogrammaa/ml*h (974 µmol/l.minuutti), annosta on pienennettävä AUC-arvon mukaisesti.

Esilääkitys

Suositellaan, että potilaalle annetaan antihistamiinia laskimoon 15–30 minuuttia ennen Strimvelis-infuusiota.

Annostus

Strimvelis-valmisteen suositeltu annosalue on 2–20 miljoonaa CD34⁺-solua/kg.

Jos lääkevalmiste sisältää alle 2 miljoonaa CD34⁺-solua/kg, hoitavan lääkärin on yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella päätettävä, annetaanko lääkevalmiste potilaalle. Hoito epäonnistui potilaalla, jolle annettiin kliinisissä tutkimuksissa < 2 miljoonaa CD34⁺-solua/kg.

Strimvelis-hoitoa voidaan antaa vain kerran.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Strimvelis-hoitoa ei ole tarkoitettu yli 65-vuotiaille potilaille, eikä sitä ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Strimvelis-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Strimvelis-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Strimvelis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle kuuden kuukauden eikä yli 6 vuoden 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.4). Tietoja ei ole.

Antotapa

Strimvelis annetaan infuusiona laskimoon.

Infuusioon on käytettävä verensiirtolaitteistoa, jossa on suodatin. Suodattimina voidaan käyttää vain verensiirtolaitteistoon tarkoitettuja suodattimia, jotta vältetään solujen tahaton poistuminen lääkevalmisteesta.

Infuusionopeus saa olla enintään 5 ml/kg/h. Infuusion kesto on noin 20 minuuttia (ks. kohta 6.6). Kun lääkevalmiste on annettu, pussi huuhdellaan käyttäen keittosuolaliuoksella täytettyä 50 ml:n ruiskua.

Varotoimenpiteet ennen valmisteen käsittelyä tai antamista

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä soluja. Tällaisiin valmisteisiin sovellettavia paikallisia bioturvallisuusmääräyksiä on noudatettava (ks. kohta 6.6).

Strimvelis-valmistetta ei ole tutkittu tartuntavaaraa aiheuttavien tekijöiden varalta. Siksi Strimvelis-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä mahdollisten tartuntojen välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valmisteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nykyinen tai aikaisempi leukemia tai myelodysplasia.

Positiivinen tulos ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) testissä tai jonkin muun EU:n kudos- ja soludirektiivissä mainitun tartuntavaaran aiheuttavan tekijän esiintyminen testissä ennen luuytimen keräystä.

Aikaisempi geeniterapia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Strimvelis on tarkoitettu yksinomaan autologiseen käyttöön, eikä sitä pidä koskaan antaa kenellekään muulle kuin alkuperäiset CD34⁺-solut luovuttaneelle potilaalle.

Joissakin tapauksissa Strimvelis-valmistetta ei voida antaa potilaalle valmistukseen liittyvien tekijöiden vuoksi. Saatuaan tiedon tästä hoitava lääkäri voi joutua muuttamaan potilaan hoito-ohjelmaa vastaavasti (lopettamaan valmistelevalle busulfaanihoidon ja/tai aloittamaan kantasolujen antamisen varahoitona tarvittaessa).

Tulokset toisen vaiheen laadunvarmistuksesta ovat käytettävissä vasta, kun valmiste on annettu infuusiona potilaalle. Jos valmisteen laadusta saadaan kliinisesti merkittävää tietoa Strimvelis-infuusion antamisen jälkeen, kuten tuloksia, jotka eivät täytä laatuvaatimuksia, asiasta ilmoitetaan hoitavalle lääkärille. Lääkäriin on tarkkailtava ja/tai hoidettava potilasta tarpeen mukaan.

Strimvelis-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta yli 6 vuoden 1 kuukauden ikäisten ja alle 6 kuukauden iäisten potilaiden hoidossa, sillä näistä ikäryhmistä ei ole kliinistä tutkimustietoa. Vanhemmat potilaat eivät yleensä pysty luovuttamaan suuria määriä CD34⁺-soluja, mikä voi tarkoittaa, ettei hoitoa voida välttämättä antaa. T-solutuotannon onnistumiseen Strimvelis-hoidon jälkeen vaikuttaa luultavasti myös kateenkorvan jäännöstoiminta, mikä voi heikentyä vanhemmilla lapsilla. Strimvelis-hoidon antamista potilaille, jotka ovat vanhempia kuin aikaisemmin tutkitut potilaat, on harkittava tarkoin, ja siihen tulisi turvautua vain tilanteissa, joissa kaikki muut perustellut hoitovaihtoehdot on jo kokeiltu.

Strimvelis-valmisteella voidaan hoitaa potilaita, jotka ovat aiemmin olleet hepatiitti C-positiivisia, jos nukleinihappotestillä, jonka määritysraja on ≤ 15 kansainvälistä yksikköä/ml, voidaan todeta, että käynnissä olevaa infektiota ei ole. Negatiivinen testitulos vaaditaan hepatiitti C-hoidon loppumisen jälkeen vähintään kolmella peräkkäisellä testauskerralla vähintään neljän viikon aikana, joista viimeinen suoritetaan aikaisintaan 3 päivää ennen solujen keräystä.

Strimvelis-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on yliherkkä aminoglykosideille tai naudan seerumin albumiinille.

Yhtään leukemia- tai myelodysplasiatapausta ei ole raportoitu Strimvelis-hoidon jälkeen. Vektorin integroitumista aikaisemmin leukemiaan liitetuille kromosomialueille on kuitenkin todettu vastaavissa

Wiskott-Aldrichin oireyhtymän, X-SCID:n ja kroonisen granulomatoottisen taudin geeniterapiatutkimuksissa. Retroviruksen insertiokohtia (RIS) on todettu CCND2- ja LMO2-geeneissä tai niiden läheisyydessä, ja leukeemisen transformaation riski on mahdollinen Strimvelis-hoidon jälkeen. Potilaiden tilaa on syytä seurata pitkäaikaisesti vähintään kerran vuodessa tapahtuvilla käynneillä ensimmäisten 11 vuoden ajan ja sen jälkeen 13 ja 15 vuoden kuluttua Strimvelis-hoidon päättymisestä. Käyntien yhteydessä on tarkistettava täydellinen verenkova ja valkosolujen erittelylaskenta, biokemialliset laboratorioarvot ja tyreotropiini (TSH).

Strimvelis-hoidon pitkäaikaista tehoa ja vasteen kestoa ADA-SCID-potilaiden hoidossa ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin vaikeiden ja opportunististen infektioiden ilmaantumisen, immuniteetin elpymiseen liittyvien muutosten ja laskimoon annettavan immunoglobuliinihoidon (IVIG) tarpeen havaitsemiseksi. Hoitovasteen puuttuessa suositellaan muiden ADA-SCID-hoitojen aloittamista lääkärin valvonnassa.

Strimvelis-hoito on epäonnistunut joissakin tapauksissa. Jotkut potilaat ovat joutuneet palaamaan pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon ja/tai heille on jouduttu tekemään kantasolusiirto (ks. kohta 5.1).

Strimvelis ei välttämättä tehoa muihin kuin immunologisiin ADA-SCID-taudin ilmenemismuotoihin.

Strimvelis-hoidosta ei ole tehty immunogeenisuustutkimuksia.

Potilaille voi kehittyä autoimmunitteetti. Strimvelis-hoitoa saaneista potilaista 67 %:lla (12/18) oli autoimmuuneja vasta-aineita tai muita ilmenemismuotoja (esim. autoimmuuni trombosytopenia, autoimmuuni aplastinen anemia, autoimmuuni hepatiitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä) (ks. kohta 4.8).

Strimvelis-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eivätkä soluja siirrettäviksi koskaan elämänsä aikana. Tämä tieto on merkitty potilaalle annettavaan potilaskorttiin.

T-lymfosyytti (CD3⁺) ja NK (CD56⁺) -solujen määrät paranivat Strimvelis-hoidon jälkeen. Mediaaniarvot 3 vuotta geeniterapian jälkeen olivat normaalialueen alapuolella. Potilaan tilan jatkuvaa seuranta suositellaan. On raportoitu ihopapilloomatapauksia, poikkeavia löydöksiä seerumin proteiinielektroforeesissa sekä lipofibrooma, keuhkovarjostuma ja T-solu-V-beeta-alatyypin väheneminen, yksi tapaus kutakin. Syy-yhteyttä valmisteeseen ei ole osoitettu.

Keskuslaskimokatetriin käyttöön liittyviä haittatapahtumia (esim. vakavia keskuslaskimokatetri-infektioita ja laitteistoon liittyviä trombooseja) on raportoitu. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin mahdollisten katetriin liittyvien tapahtumien havaitsemiseksi.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,15 mmol natriumia / ml. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Strimvelis-valmisteella ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän entsyymien eikä lääkeaineiden kuljettajaproteiinien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Koska Strimvelis annetaan valmistelevalle busulfaanihoidon jälkeen, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyyn luotettavaa estemenetelmää Strimvelis-valmisteen antamisen aikana ja vähintään 6 kuukautta sen jälkeen.

Raskaus

Raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Strimvelis-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Strimvelis ihmisen rintamaitoon. Äidin Strimvelis-hoidon vaikutusta rintamaitoa saavaan lapseen ei ole tutkittu.

Strimvelis-valmistetta ei saa antaa imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tietoja Strimvelis-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei ole tutkittu vaikutuksia uros- eikä naaraseläinten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Strimvelis-valmisteen pitkäaikainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn on mitätön, tai vaikutusta ei ole ollenkaan.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Strimvelis-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 18 potilaalla ja seuranta-ajan mediaani oli 7 vuotta. Koska potilasjoukko ja kohortit olivat pieniä, taulukossa luetellut haittavaikutukset eivät anna täydellistä kuvaa näiden tapahtumien luonteesta ja esiintymistiheydestä. Vakavia haittavaikutuksia ovat autoimmuunisairaudet (esim. autoimmuuni hemolyyttinen anemia, autoimmuuni aplastinen anemia, autoimmuuni hepatiitti, autoimmuuni trombosytopenia ja Guillain-Barrén oireyhtymä). Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli kuume.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat:

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

Yleinen $\geq 1/100, < 1/10$

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen |
|--|--|--|
| Veri ja imukudos | Anemia ^a Neutropenia ^a | Autoimmuuni hemolyyttinen anemia, autoimmuuni aplastinen anemia, autoimmuuni trombosytopenia |
| Umpieritys | Hypotyreoosi | Autoimmuuni kilpirauhastulehdus |
| Hermosto | | Guillain-Barrén oireyhtymä |
| Verisuonisto | Hypertensio ^a | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Astma, allerginen nuha | |
| Maksa ja sappi | | Autoimmuuni hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudos | Atooppinen ihottuma, ekseema | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume | |
| Tutkimukset | Kohonneet maksaentsyymiarvot ^a , tumavasta-aine (ANA) positiivisuus | Neutrofiilien sytoplasma vasta-ainepositiivisuus, sileälihasvasta-aine positiivisuus |

^aHaittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti valmisteleivasta busulfaanihoidosta

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Immunitetin elpyminen

Kaikkien taulukossa mainittujen tunnistettujen haittavaikutusten (lukuun ottamatta niitä, jotka mahdollisesti johtuvat busulfaanista) katsotaan liittyvän immunitetin elpymiseen niiden luonteen ja ajoituksen vuoksi. Näitä autoimmuneja haittavaikutuksia raportoitiin potilailla geeniterapian jälkeen. Suurin osa raportoitiin 3 kuukautta – 3 vuotta kestäneen seurantajakson aikana ja korjautui, hypotyreoosia ja positiivisia tumavasta-aineita lukuun ottamatta. Lisäksi taulukossa mainittuja allergiaan liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin useimmiten 3 kuukautta – 3 vuotta kestäneen seurantajakson aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa Strimvelis-valmisteen yliannostuksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, muut immunostimulantit, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

Infuusion jälkeen CD34⁺-solut kiinnittyvät luuytimeen, missä ne tuottavat hematopoeettiseen järjestelmään solupopulaation, joka ilmentää ADA-entsyymiä farmakologisesti aktiivisina pitoisuuksina.

Siirteen onnistuneen kiinnittymisen jälkeen valmisteen vaikutukset ovat todennäköisesti elinikäisiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Muuntogeenisten solujen osuus perifeerisen veren CD19⁺-soluista oli vuoden kuluttua hoidosta 28 % (mediaani, vaihteluväli 6–92 %) ja 3 vuoden kuluttua 30 % (mediaani, vaihteluväli 8–101 %) ja CD3⁺-soluista vuoden kuluttua 73 % (mediaani, vaihteluväli 20–100 %) ja 3 vuoden kuluttua 67 % (mediaani, vaihteluväli 39–82 %).

Siirtogeenin läsnäolo lisää ADA:n ilmentymistä. Vuoden kuluttua hoidosta ADA:n aktiivisuus (mononukleaaristen solujen adenosinideaminaasin) perifeerisen veren lymfosyyteissä oli 181,2 (mediaani, vaihteluväli 42,1–1678,2) nmol/h/mg proteiinia, kun lähtötaso oli 80,6 (mediaani, vaihteluväli 30,5–92,3) nmol/h/mg proteiinia. ADA-aktiivisuus pysyi suurentuneena koko 3 vuotta kestäneen seurannan ajan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Strimvelis-hoitoa annettiin yhteensä 18:lle ADA-SCID-potilaalle yhdessä avoimessa keskeisessä tutkimuksessa (AD1115611; N = 12), kahdessa varhaisessa avoimessa pilottitutkimuksessa (AD1117054/AD1117056; N = 3) sekä compassionate use (erityislupakäyttö) -ohjelmassa (AD1117064; N = 3). Tutkimuksissa arvioitiin Strimvelis-valmisteen käyttöä alueella 0,9–18,2 miljoonaa CD34⁺-solua/kg. Ennen geeniterapiaa kaikki potilaat saivat valmistelevana hoitona busulfaania, jonka kokonaisannos oli useimmiten 4 mg/kg laskimoon kahden peräkkäisen vuorokauden aikana ennen CD34⁺-infusiota. Neljä potilasta oli saanut aikaisemmin tuloksettoman kantasolusiirron haploidentiseltä luovuttajalta, ja 15 potilasta 18:sta oli saanut aikaisemmin entsyymikorvaushoitona polyetyleeniglykolimodifioitua naudan adenosinideaminaasia (PEG-ADA). Mahdollinen PEG-ADA-hoito lopetettiin 10–22 vuorokautta ennen Strimvelis-hoidon antamista. Potilaiden mediaani-ikä koko tutkimusohjelmassa oli 1,7 vuotta (vaihteluväli 0,5–6,1), ja 61 % potilaista oli poikia. Potilaista 83 % oli valkoihoisia (56 % alkuperältään eurooppalaisia valkoihoisia ja 28 % arabeja/alkuperältään pohjoisafrikkalaisia), 11 % afroamerikkalaisia/afrikkalaisia ja 6 % aasialaisia.

Keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneet potilaat

Strimvelis-hoidon tehoa arvioitiin 3 vuoden avoimessa prospektiivisessä tutkimuksessa lapsipotilaille, joilla ei ollut HLA-sopivaa kantasolujen sisarusluovuttajaa ja joille PEG-ADA-hoito ei tuonut riittävää hoitovastetta tai he eivät sietäneet hoitoa tai sitä ei ollut saatavilla.

Taulukossa 1 ovat keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneiden potilaiden tulokset 3 vuoden kuluttua. Kolme vuotta Strimvelis-hoidon jälkeen elossaolo-osuus oli 100 %, vaikeat infektiot olivat vähentyneet, T-lymfosyyttien (CD3⁺) määrä oli suurentunut ja kaikkien potilaiden laskimoveren punasolujen deoksiadenosiininukleotidi (RBC dAXP) -pitoisuudet olivat patologisen tason (> 100 nmol/ml) alapuolella lähtötilanteen jälkeen.

Taulukko 1. Hoitoaikeen (ITT) mukaisen potilasjoukon tulokset 3 vuoden kuluttua keskeisessä tutkimuksessa*

| Päätetapahtuma | Lähtötilanne / Ennen hoitoa^a | 3. vuosi / 3 vuotta hoidon jälkeen^b |
|--|--|---|
| Elossaolo-osuus n % | Ei sovellettavissa | 12 100 % |
| Vaikeat infektiot n Vaikeiden infektioiden esiintyvyys henkilövuotta kohti havainnointijakson aikana (95 %:n luottamusväli) | 12 1,10 (0,74–1,58) | 12 0,429 ^c (0,24–0,72) |
| T-lymfosyytit (x10 ⁶ /l) n mediaani (vaihteluväli) | 11 88,0 (19–2718) | 11 828,0 (309–2458) |
| Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla laskimoveren punasolujen dAXP oli < 100 nmol/ml Strimvelis-hoidon jälkeen ^d . n % | Ei sovellettavissa ^e | 11 100 % |

* Mukaan lukien yhden potilaan tiedot, jotka kerättiin PEG-ADA-intervention (≥ 3 kuukauden hoito) tai hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen

^a Perustuu koko hoitoa edeltäneeseen jaksoon vaikeiden infektioiden osalta (tiedot kerätty retrospektiivisesti) ja lähtötilanteen tietoihin T-lymfosyyttien osalta. Potilaan 10 tietoa lähtötilanteen T-lymfosyyttiarvosta ei ollut.

^b Perustuu hoitoa seuranneeseen kolmen vuoden jaksoon elossaolo-osuuden ja vaikeiden infektioiden osalta ja kolmen vuoden kuluttua kerättyihin tietoihin T-lymfosyyttien ja dAXP-arvojen osalta. Potilas 8 jättäytyi pois tutkimuksesta ennen vuoden 3 käyntiä, joten hänestä ei ollut T-lymfosyytti- ja dAXP-arvoja.

^c Vaikeat infektiot ovat sairaalahoitoa vaatineita tai pitkittyneitä infektioita. Laskelmasta jätettiin pois kolmen kuukauden sairaalahoitajakso heti geeniterapian jälkeen

^d dAXP = dAMP + dADP + dATP. dAXP-arvot perustuvat vasteanalyysiin niiltä potilailta, jotka olivat saaneet geeniterapiaa ja jotka täyttivät adekvaatin metabolisen detoksifikaation määritelmän. Lähtötilanteen arvot eivät siksi sovellu.

^e Lähtötilanteessa 11 potilaan joukosta 9:n potilaan dAXP-arvot olivat < 100 nmol/ml (82 %). Nämä kaikki potilaat olivat aikaisemmin saaneet PEG-ADA:ta.

T-solujen toiminta: Keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneilla potilailla T-solujen proliferaatio voitiin osoittaa, kun soluja stimuloitiin CD3-vasta-aineilla (mediaani 62629 cpm, vaihteluväli 4531–252173) ja fytohemaglutiniinilla (mediaani 140642 cpm, vaihteluväli 11119–505607) vuoden kuluttua geeniterapiasta, ja nämä vasteet säilyivät kolmen vuoden kuluttua tehtyyn arviointiin asti. Lisätodisteita toiminnallisten T-solujen kehittymisestä olivat perifeerisen veren lymfosyyttien TREC:ien (T-cell receptor excision circles) määrä, joka oli noussut lähtötason yläpuolelle (mediaani 141, vaihteluväli 56–1542 kopiota / 100 ng DNA:ta) vuoden kuluttua tehdyissä mittauksissa ja säilyi kolmen vuoden kuluttua tehtyihin mittauksiin asti, sekä kaikilla potilailla havaitut viitteet polyklonaalisista V-beeta-ketjuista yhtenä tai useampana ajankohtana geeniterapian jälkeen.

B-solujen toiminta: Kaikki keskeisessä tutkimuksessa hoidetut 12 potilasta saivat IVIG-hoitoa seulonnan ajankohtana, ja 7 potilaan (58 %) IVIG-hoito lopetettiin 0–3 vuotta kestäneen seurannan aikana geeniterapian jälkeen.

Pitkäaikaisseuranta

Kaikkien keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneiden 12 potilaan ja myös yhdistetyssä analyysissä mukana olleiden 18 potilaan elossaolo-osuus oli 100 %, ja seuranta-ajan mediaani oli noin 7 vuotta. Tässä keskeisessä potilasjoukossa elossaolo-osuus ilman interventiota (elossaolo-osuus ilman pitkäaikaisen (≥ 3 kuukautta kestävä) PEG-ADA-hoidon uudelleenaloittamisen tai kantasolusiirron tarvetta) oli 92 % (11 potilasta 12:sta) (yhdistetyssä potilasjoukossa 82 % (14 potilasta 17:stä)). Keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneesta yhdestä potilaasta ei ollut PEG-ADA-hoidon uudelleenaloittamista koskevia tietoja, joten

hänet suljettiin pois yhdistetystä potilasjoukosta. Kolme potilasta sai PEG-ADA-hoitoa pitkäaikaisesti (yli 3 kuukautta yhtäjaksoisesti), ja heistä kaksi sai myöhemmin kantasolusiirteen sopivalta sisarusluovuttajalta ja yksi jatkoi pitkäaikaista PEG-ADA-hoitoa. Lisäksi yksi potilas tarvitsi tilapäisesti PEG-ADA-hoitoa autoimmuunitapahtuman vuoksi (ks. kohta 4.4).

Keskeisessä tutkimuksessa hoidetuilla potilailla vaikeiden infektioiden esiintyvyys pieneni koko seurantajakson ajan (taulukko 2).

Taulukko 2 Vaikeiden infektioiden esiintyvyys henkilövuotta kohti altistumisaikana (keskeinen potilasjoukko)*

| Ajanjakso (vuotta) | Ennen hoitoa | Hoidon jälkeen | | | | | | | | Yhteensä |
|--|--------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|
| | | 0,33-1 | > 1-2 | > 2-3 | > 3-4 | > 4-5 | > 5-6 | > 6-7 | > 7-8 | |
| Potilaiden lukumäärä | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 9 | 7 | 3 | 12 |
| Vaikeiden infektioiden lukumäärä | 29 | 6 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 12 |
| Vaikeiden infektioiden esiintyvyys henkilövuotta kohti | 1,10 | 0,63 | 0,27 | 0,00 | 0,18 | 0,00 | 0,12 | 0,00 | 0,00 | 0,17 |

* Lukuun ottamatta yhden potilaan tietoja, jotka kerättiin PEG-ADA-intervention (≥ 3 kuukauden hoito) tai hematopoieettisen kantasolusiirron ajankohdasta lähtien. n/a – ei sovellettavissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Strimvelis on autologinen soluterapiavalmiste. Strimvelis-valmisteen luonteen vuoksi siihen ei voida soveltaa tavanomaisia farmakokinetiikkaa, imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota kartoittavia tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

Biologista jakautumista tutkittiin hiirillä neljä kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Terveen ihmisen napaveren CD34⁺-soluja, joihin oli transdukoitu Strimvelis-valmisteen valmistuksessa käytetty vektori, annettiin laskimoon hiirille, jotka olivat saaneet busulfaania valmistelevana hoitona. Suurimmalla osalla hiiristä havaittiin hematopoieettisen järjestelmän elpymistä tutkimuksen päättyessä. Pieniä määriä ihmissoluja ja vektorin sekvenssejä havaittiin myös muissa kuin hematopoieettisissa elimissä, mikä vastasi verta sisältävien transdukoitujen ihmissolujen esiintymistä. Eloönjääneisyyteen, hematologisiin paremetreihin tai tärkeiden elinten histopatologiaan kohdistuneita haittavaikutuksia ei esiintynyt, lukuun ottamatta painon laskua sekä kivesten ja munasarjojen atrofiaa, mikä sopi busulfaanin antamiseen.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, sillä asianmukaista eläinmallia ei ollut käytettävissä Strimvelis-valmisteen mahdollisen karsinogeenisuuden arvioimiseksi, koska transdukoitujen solujen pitkäaikaista kiinnittymistä ei pystytä saamaan aikaan hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

6 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä 15–30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Etyylivinyliasetaatista (EVA) valmistettu 50 ml:n infuusiopussi, jossa on Luer-Lock-tulpalla suljettu Luer-piikkiliitin. Pussi on pakattu uudelleen käytettävään ulkopakkaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Strimvelis toimitetaan suoraan siihen lääketieteelliseen yksikköön, jossa infuusio annetaan. Infuusiopussi(t) on/ovat suljetun ulkopakkauksen sisällä. Pusseja on säilytettävä ulkopakkauksessa, kunnes ne ovat käyttövalmiita.

Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa primaaripakkaukseen ja/tai ulkopakkaukseen merkittyjä keskeisiä yksilöllisiä potilastietoja.

Infuusiopussia ravistetaan varovasti, jotta mahdolliset soluaggregaatit hajoavat, ja valmiste annetaan käyttäen verensiirtolaitteistoa, jossa on suodatin mahdollisten jäljelle jääneiden soluaggregaattien poistamiseksi.

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä soluja. Paikallisia bioturvallisuusmääräyksiä on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Strimvelis-valmistetta ei ole tutkittu tartuntavaaraa aiheuttavien aineiden varalta. Siksi Strimvelis-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä mahdollisten tartuntojen välttämiseksi.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet olla kosketuksissa Strimvelis-valmisteen kanssa, on puhdistettava sopivalla desinfiointiaineella.

Mahdollinen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusvaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1097/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italia

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden sisällä myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen markkinoille tuontia kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava paikallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa vanhemmille/huoltajalle ja terveydenhuollon henkilökunnalle

suunnatusta koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, rajoitetun lääkemääräyksen yksityiskohdista ja tuotteen kontrolloidusta saannista/ tuotesuostumuksesta, mukaan lukien medialle suunnatusta tiedosta, jakelun modaliteetista ja mistä tahansa muusta hoitoon liittyvästä näkökohdasta.

Strimvelis annetaan elinsiirtoihin erikoistuneessa keskuksessa. Hoidon antavat lääkärit, joilla on aikaisempaa kokemusta ADA-SCID-potilaiden hoidosta ja seurannasta ja autologisesta CD34+ *ex vivo* geeniterapiatuotteista. Täytetty tuotesuostumus vaaditaan ennen hoidon aloittamista.

Koulutusmateriaalin tulee käsitellä seuraavia turvallisuusaiheita/avainkohtia: autoimmunitteetti, tulokseton vaste geeniterapiaan ja insertionaalisesta onkogeneesista johtuva maligniteetti (esim. leukemia, myelodysplasia).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

| Kuvaus | Määräaika |
|---|---|
| <p>Non-interventionaalinen PASS: Strimvelis-geeniterapian pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi myyntiluvan haltijan pitää tehdä pitkäaikainen, prospektiivinen, non-interventionaalinen seurantatutkimus käyttäen Strimvelis-hoitoa saaneiden ADA-SCID-potilaiden arkistoa. Tulokset on raportoitava. Myyntiluvan haltijan pitää seurata immunogeenisuusriskiä, insertionaalista mutageneesia ja onkogeneesia sekä maksatoksisuutta. Lisäksi pitää tarkastella angioedeeman ilmaantumista, anafylaktisia reaktioita, systeemisiä allergisia tapahtumia ja vaikeita haittavaikutuksia iholla FU jakson aikana erityisesti niillä potilailla, joilla vaste jäi vajaaksi ja jotka saivat ERT- tai SCT-hoitoa. Myyntiluvan haltijan pitää myös arvioida elossaoloaika, jonka aikana ei ilmaantunut interventiota.</p> | <p>Myyntiluvan haltijan pitää sisällyttää arkistosta saadut säännölliset seurantaraportit määräaikaan turvallisuuskatsauksiin ja laatia väliaikaisraportit joka toinen vuosi kunnes arkisto suljetaan. Arkistosta saadut väliaikaisraportit pitäätoimittaa viranomaisille joka toinen vuosi. Lopullinen kliininen raportti pitää toimittaa sen jälkeen, kun 50. potilas on ollut seurannassa 15 vuotta.</p> |

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strimvelis 1–10 miljoonaa solua/ml, infuusioneste, dispersio.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologinen CD34⁺-rikastettu solufraktio, joka sisältää CD34⁺-soluja, joihin on transduktoitu ihmisen adensiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori, pitoisuutena 1–10 miljoonaa CD34⁺-solua/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio.

Infuusiopussien lukumäärä:

Kokonaissolumäärä: x 10⁶

CD34⁺-soluja/kg: x 10⁶

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {DD MMM YY} {hh.mm}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä 15–30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä soluja.
Käyttämätön lääke on hävitettävä bioturvallisuutta koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1097/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot:
Potilaan henkilötunnus:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Strimvelis 1–10 miljoonaa solua/ml, infuusioneste, dispersio.

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {DD MMM YY}{hh.mm}

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot:

Potilaan henkilötunnus:

Pussin nro:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Kokonaissolumäärä: x 10⁶

CD34⁺-soluja/kg: x 10⁶

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle tai hänestä huolehtivalle henkilölle

Strimvelis 1–10 miljoonaa solua/ml, infuusioneste, dispersio

Autologinen CD34⁺-rikastettu solufraktio, joka sisältää CD34⁺-soluja, joihin on transdukoitu ihmisen adenosiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle (tai lapsellesi) annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset (itselläsi tai lapsellasi) haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaan huomiokortti aina lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käyt heidän vastaanotollaan tai jos joudut sairaalaan.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Strimvelis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle (tai lapsellesi) annetaan Strimvelis-valmistetta
3. Miten Strimvelis annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Strimvelis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Strimvelis on ja mihin sitä käytetään

Strimvelis kuuluu hoitomuotoihin, joista käytetään nimeä **geeniterapia**.

Strimvelis lääkevalmistetta käytetään vakavan **ADA-SCID**-sairauden (adenosiinideaminaasientsyymin (ADA) puutteesta johtuvan vaikean kombinoidun immuunivajauksen) hoitoon. Tässä sairaudessa immuunijärjestelmä ei toimi tavallisesti eikä pysty puolustamaan elimistöä infektioita vastaan. ADA-SCID-tautia sairastavan potilaan elimistö ei pysty tuottamaan riittävästi *adenosiinideaminaasientsyymiä (ADA)*, koska sitä tuottava geeni on viallinen.

Strimvelis-lääkevalmistetta käytetään ADA-SCID-taudin hoitoon, kun kukaan potilaan perheenjäsenistä ei sovellu luuytimen kantasolujen luovuttajaksi kantasolusiirtoa varten.

Strimvelis valmistetaan erityisesti kullekin potilaalle käyttäen potilaan oman luuytimen soluja. Uusi geeni siirretään luuytimen kantasoluihin, jotta ne pystyvät tuottamaan ADA:ia.

Strimvelis annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon. Lisätietoja siitä, mitä tapahtuu ennen hoitoa ja hoidon aikana, on kohdassa 3, *Miten Strimvelis annetaan*.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle (tai lapsellesi) annetaan Strimvelis-valmistetta

Strimvelis ei sovi kaikille

Strimvelis-hoitoa ei pidä antaa sinulle (tai lapsellesi) jos:

- olet **allerginen** tämän lääkkeen jollekin aineelle (*lueteltu kohdassa 6*)
- sinulla on tai on ollut tiettyntyyppinen **syöpä**, josta käytetään nimeä *leukemia* tai *myelodysplasia*
- sinulla on todettu **HIV tai jokin muu infektio** (lääkäri kertoo tästä tarkemmin)
- olet joskus aikaisemmin saanut **geeniterapiaa**.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle (tai lapsellesi) annetaan tätä lääkettä.

Strimvelis on valmistettu varta vasten potilaan omista soluista. Sitä ei saa koskaan antaa kenellekään muulle.

Uuden geenin liittäminen DNA:han voi aiheuttaa leukemiaa. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa geeniterapiaa on annettu muihin sairauksiin (ei ADA-SCID-tautiin), joillekin potilaille kehittyi leukemia tai muita verisyöpiä. Tätä ei ole havaittu Strimvelis-hoitoa saaneilla potilailla. Lääkäriä on kuitenkin kehoitettu tarkkailemaan mahdollisia leukemiaan viittaavia merkkejä pitkään kestävänsä seurannan aikana.

Kun olet (tai lapsesi on) saanut Strimvelis-hoitoa, et voi (tai lapsesi ei voi) enää milloinkaan luovuttaa verta, elimiä tai kudoksia. Tämä johtuu siitä, että Strimvelis on geeniterapiavalmiste.

Jos Strimvelis-hoitoa ei voida saattaa loppuun

Joissakin tapauksissa suunniteltua Strimvelis-hoitoa ei ehkä voidakaan toteuttaa. Tähän voi olla useita eri syitä, kuten:

- solujen keräämiseen lääkkeen valmistusta varten liittyi joitakin ongelmia
- oikeantyyppisiä soluja ei ollut riittävästi lääkkeen valmistamista varten
- lääkkeeseen on tullut epäpuhtauksia valmistusvaiheessa
- lääkkeen toimittanen hoitoa antavalle klinikalle on viivästynyt.

Tällaisissa tapauksissa lääkäri antaa sinulle (tai lapsellesi) korvaavia kantasoluja käyttäen ennen hoidon aloittamista kerättyjä ja varastoituja varasoluja (*ks. myös kohta 3, Miten Strimvelis annetaan*).

Saatat tarvita myös muuta hoitoa

Strimvelis käy läpi lukuisia testejä ennen kuin sitä käytetään. Se annetaan potilaalle hyvin pian valmistamisen jälkeen, joten joitakin lopullisista testituloksista ei välttämättä ole saatu, kun lääke annetaan. Jos testeissä näkyy jotakin, mistä voisi olla haittaa sinulle (tai lapsellesi), lääkäri antaa tarvittaessa soveltuvaa hoitoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro asiasta lääkärille ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Strimvelis-hoitoa ei voida antaa sinulle, jos olet raskaana. Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä raskauden ehkäisyyn estemenetelmää (kuten kondomia) hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta sen jälkeen.

Strimvelis-hoitoa ei voida antaa sinulle, jos imetät. Ei tiedetä, erittyvätkö Strimvelis-lääkevalmisteen sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon.

Strimvelis sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää noin 3,5 mg natriumia millilitrassa. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

3. Miten Strimvelis annetaan

Strimvelis annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon. Se voidaan antaa vain näihin hoitoihin erikoistuneessa sairaalassa, ja sen saa antaa vain ADA-SCID-potilaiden hoitoon ja tämäntyyppisten lääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri.

Strimvelis-valmistetta voidaan valmistaa vain, jos lääkäri onnistuu keräämään riittävästi oikeantyyppisiä soluja potilaan omasta luuytimeistä.

Ennen kuin Strimvelis-valmiste valmistetaan, lääkäri tekee kokeita varmistaakseen, että et ole (tai lapsesi ei ole) tiettyjen infektioiden kantaja (ks. kohta 2).

Näytteitä otetaan kaksi

Lääkäri ottaa luuytimen kantasoluista kaksi näytettä ennen suunniteltua hoitoa:

- **varanäyte** vähintään 3 viikkoa aikaisemmin. Tämä näyte varastoidaan, jotta se voidaan antaa potilaalle korvaavina kantasoluina, ellei Strimvelis-hoitoa voida antaa tai ellei se tehoa (*ks. kohta 2, Jos Strimvelis-hoitoa ei voida saattaa loppuun*).
- **hoitonäyte** 4–5 vuorokautta ennen hoidon antamista. Tästä näytteestä tehdään Strimvelis-valmiste siirtämällä soluihin uusi geeni.

Ennen Strimvelis-hoitoa ja hoidon aikana

| Milloin | Mitä tehdään | Miksi |
|---|--|--|
| Vähintään 3 viikkoa ennen hoitoa | Kerätään kantasolujen varanäyte | varastoitavaksi varasoluina (<i>ks. edellä</i>) |
| Noin 4–5 vuorokautta ennen hoitoa | Kerätään kantasolujen hoitonäyte | Strimvelis-valmisteen valmistamista varten (<i>ks. edellä</i>) |
| 3 vuorokautta ja 2 vuorokautta ennen hoitoa | Annetaan busulfaani -nimistä lääkettä neljä kertaa vuorokaudessa kahden vuorokauden ajan (yhteensä 8 annosta) | luuytimen valmistelemiseksi Strimvelis-hoitoa varten |
| Noin 15–30 minuuttia ennen hoitoa | Annetaan antihistamiini lääkettä | ehkäisemään elimistön reaktiota infuusioon |
| Strimvelis annetaan... | tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Tämä kestää noin 20 minuuttia | |

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tähdellä (*) merkityt haittavaikutukset saattavat liittyä busulfaanihoitoon.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä**:

- nenän vuotaminen tai nenän tukkoisuus (*allerginen nuha*)
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet (*astma*)
- tulehtunut kutiseva iho (*atooppinen ihottuma, ekseema*)

- kuume
- kilpirauhasen vajaatoiminta (*hypotyreoosi*)
- korkea verenpaine (*hypertensio*)*
- veren puna- tai valkosolujen väheneminen (*anemia, neutropenia*)*
- kohonneet maksaentsyymiarvot*
- positiiviset tulokset verikokeissa tumavasta-aineille .

Jos sinulla on kysyttävää oireista tai haittavaikutuksista tai jos jokin oire huolestuttaa sinua

→ **Keskustele asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.**

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**. Nämä kaikki johtuvat siitä, että immuunijärjestelmä on alkanut toimia liian aktiivisesti ja hyökkää elimistön omia kudoksia vastaan.

- punaiset tai sinipunaiset pisteet iholla, ihonalainen verenvuoto (*idiopaattinen trombosytopeeninen purppura*)
- kilpirauhastulehdus (*autoimmuuni kilpirauhastulehdus*)
- jalkojen ja käsien heikkous ja kipu (*Guillain-Barrén oireyhtymä*)
- maksatulehdus (*autoimmuuni hepatiitti*)
- verisolujen väheneminen (*autoimmuuni hemolyyttinen anemia, autoimmuuni aplastinen anemia*)
- positiiviset tulokset verikokeissa neutrofiilien sytoplasma vasta-aineille ja sileälihasvasta-aineille

Jos sinulla on kysyttävää oireista tai haittavaikutuksista tai jos jokin oire huolestuttaa sinua

→ **Keskustele asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Strimvelis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksen ja infuusiopussin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ja kellonajan jälkeen (EXP).

Säilytä 15–30 °C:ssa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Tämän lääkevalmisteeseen antaa kokenut lääkäri, ja hän vastaa valmisteen oikeasta hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Strimvelis sisältää

- Vaikuttava aine on autologinen (potilaan oma) CD34⁺-rikastettu solufraktio, joka sisältää CD34⁺-soluja, joihin on transduktoitu ihmisen adenoosiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori. Pitoisuus on 1–10 miljoonaa CD34⁺-solua/ml.
- Toinen aine on natriumkloridi (*Ks. kohta 2. Strimvelis sisältää natriumia*).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Strimvelis on samea tai kirkas, väritön tai vaaleanpunainen infuusioneste, soludispersio, joka toimitetaan yhdessä tai useammassa infuusiopussissa. Infuusiopussit ovat suljetussa ulkopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,
1097 JB Amsterdam,
Alankomaat

Valmistaja

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Strimvelis toimitetaan suoraan siihen lääketieteelliseen yksikköön, jossa infuusio annetaan. Infuusiopussi on suljetun ulkopakkauksen sisällä. Pusseja on säilytettävä ulkopakkauksessa, kunnes ne ovat käyttövalmiita.

Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopuss(e)ihin ja/tai ulkopakkaukseen merkittyjä keskeisiä yksilöllisiä potilastietoja.

Infuusiopussia ravistetaan varovasti, jotta mahdolliset soluaggregaatit hajoavat, ja valmiste annetaan käyttäen verensiirtolaitteistoa, jossa on suodatin mahdollisten jäljelle jääneiden soluaggregaattien poistamiseksi.

Kun valmiste on annettu, pussi huuhdellaan käyttäen keittosuolaliuoksella täytettyä 50 ml:n ruiskua.

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä soluja. Paikallisia bioturvallisuusmääräyksiä on noudatettava.

Strimvelis-valmistetta ei ole tutkittu tartuntavaaraa aiheuttavien aineiden varalta. Siksi Strimvelis-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä mahdollisten tartuntojen välttämiseksi.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet olla kosketuksissa Strimvelis-valmisteen kanssa, on puhdistettava sopivalla desinfiointiaineella.

Mahdollinen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusvaatimusten mukaisesti.