

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Strimvelis 1-10 miljun ċellula/ml tixrid għall-infuzjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Frazzjoni taċ-ċellula arrikkita awtologa CD34<sup>+</sup> li fiha ċelluli CD34<sup>+</sup> transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika għas-sekwenza adenosine deaminase (ADA) cDNA tal-bniedem minn ċelluli ematopoetiċi/staminali /progenituri tal-bniedem (CD34<sup>+</sup>).

### 2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Il-prodott lest huwa magħmul minn borża waħda jew aktar ta' ethylene vinyl acetate (EVA) li fihom frazzjoni taċ-ċellula arrikkita awtologa CD34<sup>+</sup> li fiha ċelluli CD34<sup>+</sup> transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika għas-sekwenza ADA cDNA tal-bniedem.

L-informazzjoni kwantitattiva rigward ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg u ċ-ċelluli totali fil-prodott hija pprezentata fit-tikkettar għal kull lott. Il-konċentrazzjoni hija 1-10 miljun ċelluli CD34<sup>+</sup>/ml.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.15 mmol sodium għal kull ml (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Tixrid għall-infuzjoni.

Tixrid ta' ċelluli minn mdardar għal ċar, bla kulur sa roża.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Strimvelis huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'immunodeficijenza kkombinata severa minhabba deficijenza ta' adenosine deaminase (ADA-SCID), li għalihom donatur xieraq taċ-ċelluli staminali relatati mqabbla tal-antiġen tal-lewkoċiti tal-bniedem (HLA) mhuwiex disponibbli.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Strimvelis għandu jingħata f'ċentru speċjalizzat tat-trapjanti, minn tabib b'esperjenza preċedenti fil-kura u l-immaniġġjar ta' pazjenti b'ADA-SCID u fl-użu ta' prodotti ta' terapija tal-ġeni awtologi CD34<sup>+</sup> *ex vivo*. Strimvelis għandu jingħata biss wara konsultazzjoni mal-pazjent u/jew il-familja. Il-pazjenti huma mistennija jirreġistraw f'reġistru ta' wara l-kura u jiġu segwiti fit-tul.

Hija mehtieġa riżerva ta' ċelluli staminali CD34<sup>+</sup> li fiha mill-anqas miljun ċelluli CD34<sup>+</sup> għal kull kg. Din għandha tingabar mill-pazjent mill-anqas 3 ġimgħat qabel il-kura bi Strimvelis. Ir-riżerva ta' ċelluli staminali tingabar għall-użu bħala kura ta' salvataġġ f'każ li jkun hemm falliment waqt il-manifattura tal-prodott, insuffiċjenza tat-trapjant, jew aplażja tal-mudullun fit-tul wara l-kura bi Strimvelis.

Il-pazjent għandu jkun kapaċi jagħti ċelluli CD34<sup>+</sup> adegwati sabiex iwassal il-minimu ta' 4 miljun ċellula CD34<sup>+</sup> għal kull kg, mehtieġa għal manifattura ta' Strimvelis.

Strimvelis huwa intenzjonat għall-użu awtologu biss (ara sezzjoni 4.4).

Qabel l-infużjoni, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika essenzjali tal-pazjent fuq il-borża/boroż u/jew kontenitur tal-infużjoni Strimvelis (ara sezzjonijiet 4.4 u 6.6).

#### *Kondizzjonament ta' qabel il-kura*

Huwa rakkomandat li 0.5 mg/kg ta' busulfan jingħata minn ġol-vina kull sitt sigħat għal jumejn konsekuttivi li jibdew minn tlett ijiem qabel l-għoti ta' Strimvelis. Id-doża totali ta' busulfan hi 4 mg/kg, maqsuma fi' tmien dozi ta' 0.5 mg/kg. Il-livelli fil-plażma ta' busulfan għandhom jitkejlu wara l-ewwel doża ta' kull jum permezz ta' tehid ta' kampjuni tad-demem bl-użu ta' metodu xieraq. Jekk busulfan AUC jaqbeż 4000 nanogramma/ml\*h, (974 µmol/L.minute), id-doża għandha titnaqqas b'mod xieraq ibbażat fuq l-AUC.

#### *Premedikazzjoni*

Huwa rakkomandat li tingħata antistamina minn ġol-vina 15-30 minuta qabel l-infużjoni ta' Strimvelis.

#### Požologija

Il-firxa rakkomandata tad-doża ta' Strimvelis hija bejn 2 u 20 miljun ċellula CD34<sup>+</sup>/kg.

Jekk il-prodott ikun fiha anqas minn 2 miljun ċellula CD34<sup>+</sup>/kg, it-tabib li qed jikkura għandu jiehu deċiżjoni dwar jekk ikomplex bl-għoti, abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju l-għall-individwu. Il-falliment tal-kura kien osservat f'pazjent ikkurat fil-provi kliniċi b'<2 miljun ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg.

Strimvelis għandu jingħata darba biss.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Strimvelis mhuwiex intenzjonat għall-użu f'pazjenti >65 sena, u ma ġiex studjat fil-grupp ta' din l-età.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Strimvelis ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Mhux mistenni li jkun mehtieġ agġustament tad-doża.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Strimvelis ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Mhux mistenni li jkun mehtieġ agġustament tad-doża.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Strimvelis fit-tfal ta' età ta' anqas minn sitt xhur jew ta' 'il fuq minn 6 snin u xahar ma ġewx iddeterminati s'issa (ara sezzjoni 4.4). Dejta mhux disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Strimvelis huwa għall-infużjoni minn ġol-vina.

Għandu jintuża sett tal-għoti ta' trasfużjoni bil-filtru. Għandhom jintużaw biss il-filtri intenzjonati għall-użu ma' settijiet tat-trasfużjoni sabiex jipprevjenu t-tnehhija involontarja ta' ċelluli mill-prodott.

Ir-rata tal-infuzjoni ma ghandhiex taqbeż 5 ml/kg/h. Il-perjodu tal-għoti huwa bejn wiehed u iehor ta' 20 minuta (ara sezzjoni 6.6). Wara l-għoti, għandha tintuża siringa ta' 50 ml mimlija salina sabiex tlahlah il-borża sew.

#### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel il-manipulazzjoni jew l-għoti tal-prodott

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għal prodotti bħal dawn (ara sezzjoni 6.6).

Strimvelis mhuwiex ittestjat għal aġenti tal-infezzjoni trasmissibbli. Għaldaqstant professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jimmaniġġjaw Strimvelis għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa sabiex jevitaw it-trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għall-prodott jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Storja attwali jew preċedenti ta' lewkimja jew majelodisplażja.

Test pożittiv għal virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) jew preżenza ta' kwalunkwe aġent infettjuż trasmissibbli iehor elenkat fid-Direttiva taċ-Ċelluli u t-Tessuti tal-UE attwali qabel il-ġbir tal-mudullun.

Storja preċedenti ta' terapija tal-ġeni.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Strimvelis huwa intenzjonat biss għall-użu awtologu u ma għandu qatt jingħata lil kwalunkwe pazjent minbarra d-donatur oriġinali taċ-ċellula CD34<sup>+</sup>.

F'xi każi, il-pazjent ma jkunx jista' jirċievi Strimvelis minhabba kwistjonijiet ta' manifattura. Wara n-notifika, it-tabib li qed jikkura jista' jkollu bżonn jimmodifika l-programm tal-kura tal-pazjent kif xieraq (eż. twaqqif tal-kundizzjonament busulfan u/jew għoti tal-kura ta' riżerva taċ-ċelluli staminali kif xieraq).

Ir-riżultati tal-kontroll tal-kwalità tat-tieni stadju se jkunu disponibbli biss wara li l-prodott ikun ġie infuż. Jekk kwistjonijiet tal-kwalità li huma klinikament rilevanti, bħal dawk ta' riżultati barra mill-ispeċifikazzjoni, huma identifikati wara li Strimvelis ikun ġie infuż, it-tabib li jkun qed jikkura għandu jiġi nnotifikat. It-tabib għandu jimmonitorja u/jew jikkura lill-pazjent kif xieraq.

Strimvelis għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti akbar minn 6 snin u xahar u iżgħar minn 6 xhur minhabba li mhemmx data minn provi kliniċi f'dawn il-firxiet ta' etajiet. Pazjenti akbar huma tipikament anqas kapaċi li jagħtu numri għoljin ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> li jista' jfisser li pazjenti akbar ma jistgħux jiġu kkurati. Generazzjoni b'suċċess ta' ċelluli T wara Strimvelis x'aktarx ukoll tiġi affetwata minn funzjoni residwali tat-timu li tista' ssir indebolita fi tfal akbar. L-użu ta' Strimvelis f'pazjenti akbar minn dawk studjati qabel għandu jkun meqjus sew u riżervat biss għal okkażjonijiet fejn l-għażliet ta' kura raġonevoli oħra kollha ġew eżawriti.

Il-pazjenti li preċedentement ikunu ġew ittestjati pożittivi għall-epatite Ċ jistgħu jiġu kkurati bi Strimvelis, jekk juru nuqqas ta' infezzjoni li tkun għadha għaddejja bl-użu ta' test ta' aċidu nukleju b'limitu ta' kwantifikazzjoni ta'  $\leq 15$ -il unità internazzjonali/ml. Huma meħtieġa riżultati tat-test negattivi f'tal-inqas 3 okkażjonijiet sekwenzjali fuq perjodu ta' mill-inqas 4 ġimgħat, wara li tintemm il-kura għall-epatite Ċ, bit-test finali jsir sa mhux aktar tard minn 3 ijiem qabel il-ġbir taċ-ċelluli.

Strimvelis għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal aminoglycosides jew albumina tas-serum bovin.

Ma ġewx rapportati każijiet ta' lewkimja jew majelodisplażja wara l-kura bi Strimvelis. Madankollu, ġew dokumentati inserzjonijiet vektorali fir-reġjuni kromosomali assoċjati qabel mal-lewkimja fi provi komparabbli ta' terapija tal-ġeni fis-Sindrome ta' Wiskott Aldrich, X-SCID u Chronic Granulomatous Disease. Ġew osservati siti ta' inserzjoni retrovirali (RIS) li jinstabu hdejn jew fi hdan CCND2 u LMO2 u hemm ir-riskju potenzjali ta' trasformazzjoni lewkemika wara l-kura bi Strimvelis. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati fit-tul b'mill-anqas żjarat annwali għal hdax-il sena wara l-kura bi Strimvelis, segwit minn żjarat fit-tlelta u l-hmistax-il-sena wara l-kura bi Strimvelis sabiex ikun inkluż għadd tad-demmi kompluti b'differenzjal, bijokimika u ormon li jstimula t-tirojde.

L-effetti fit-tul u d-durabilità tar-rispons għal Strimvelis fuq ADA-SCID mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet severi u opportunistiċi, parametri ta' rikostituzzjoni immuni u l-htieġa għal immunoglobulina ta' ġol-vini ta' sostituzzjoni (IVIG, intravenous immunoglobulin); fil-każ ta' nuqqas ta' rispons, huwa rrakkomandat li jiġu introdotti kuri ADA-SCID oħrajn taht is-supervizjoni ta' tabib.

Kien hemm każi fejn il-kura bi Strimvelis ma kinitx ta' suċċess. Xi pazjenti kellhom jerġgħu jibdew terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi fit-tul u/jew jirċievu trapjant ta' ċelluli staminali ~~l-mudullun~~ (ara sezzjoni 5.1).

Manifestazzjonijiet mhux immunoloġiċi ta' ADA-SCID jistgħu ma jirrispondux għal Strimvelis.

Ma twettaqx ittestjar tal-immunogeniċità bi Strimvelis.

Il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw l-awtoimmunità. 67% (12 minn 18) ta' pazjenti kkurati bi Strimvelis kellhom antikorpi awtoimmuni jew manifestazzjonijiet oħrajn (eż. tromboċitopenija awtoimmuni, anemija aplastika awtoimmuni, epatite awtoimmuni u sindrome ta' Guillain-Barré) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti kkurati bi Strimvelis ma għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għat-trapjant fi kwalunkwe żmien fil-futur. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent.

L-għadd tal-limfociti-T (CD3+) u ċelluli NK (CD56+) tjiieb wara l-kura bi Strimvelis. Il-valuri medji wara 3 snin mit-terapija tal-ġeni kienu taht il-firxa normali. Huwa rrakkomandat segwitu kontinwu. Ġew irrapportati każijiet ta' papillomi tal-ġilda, elettroforezi tal-protetina ta' serum anormali u każ kull wiehed ta' lipofibroma, massa pulmonari u repertorju imnaqqsa ta' beta V taċ-ċellula-T. Dawn mhumiex maħsuba bħala relatati b'mod każwali mal-prodott.

Ġew irrapportati avvenimenti avversi relatati mal-użu ta' kateters ġol-vina ċentrali (CVCs) (eż., infezzjonijiet serji tas-CVC u trombozi fit-tagħmir). Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għall-avvenimenti potenzjali relatati mal-kateter.

#### Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 0.15 mmol sodium għal kull ml. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti b'dieta kkontrollata tas-sodju.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Mhux mistenni li Strimvelis jinteraġixxi mal-familja ta' enzimi taċ-citokromu tal-fwied P-450 jew trasportaturi tal-mediċina.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Minhabba li Strimvelis se jinghata wara l-kundizzjonament b'busulfan, pazjenti li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni tat-tip barriera ta' min joqghod fuqha waqt l-ghoti ta' Strimvelis u mill-anqas 6 xhur wara.

### Tqala

M'hemmx dejta klinika disponibbli dwar tqala esposta. Ma twettqax studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp.

Strimvelis ma għandux jintuża waqt it-tqala.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk Strimvelis jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ma ġiex studjat l-effett tal-ghoti ta' Strimvelis lill-ommijiet fuq it-trabi tagħhom li qed iredgħu.

Strimvelis ma għandux jinghata lil nisa li qed iredgħu.

### Fertilità

M'hemmx data fuq l-effetti ta' Strimvelis fuq il-fertilità tal-bniedem. L-effetti fuq il-fertilità tan-nisa u l-irġiel ma ġewx evalwati fl-istudji dwar l-animali.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Strimvelis ma għandux influwenza fit-tul jew għandu influwenza fit-tul negligibbli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Strimvelis ġiet evalwata fi 18-il individwu, b'dewmien medjan ta' segwitu ta' 7 snin. Minhabba l-popolazzjoni zghira ta' pazjenti u d-daqs tal-koorti, ir-reazzjonijiet avversi fit-tabelli ma jipprovdwx perspettiva shiha fuq in-natura u l-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti. Reazzjonijiet avversi serji jinkludu l-awtoimmunità (eż. anemija emolitika awtoimmuni, anemija aplastika awtoimmuni, epatite awtoimmuni, tromboċitopenija awtoimmuni u sindrome ta' Guillain-Barré). L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod komuni kienet id-deni.

### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi fil-ġisem tal-MedDRA u permezz tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza użati huma:

Komuni hafna  $\geq 1/10$

Komuni  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$

Fi hdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni skont is-serjetà tagħhom.

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Anemija <sup>a</sup> Newtrogenija <sup>a</sup>	Anemija emolitika awtoimmuni, anemija aplastika awtoimmuni, tromboċitopenija awtoimmuni
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	Ipotajrojdiżmu	Tirojdite awtoimmuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		Sindrome ta' Guillain-Barré
<b>Disturbi vaskulari</b>	Pressjoni għolja <sup>a</sup>	
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	Ażma, rinite allergika	
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>		Epatite awtoimmuni
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	Dermatite atopika, ekżema	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Deni	
<b>Investigazzjonijiet</b>	Żieda fl-enzima tal-fwied <sup>a</sup> , antikorp antinukleari (ANA) fil-pożittiv	Antikorp ċitoplazmiku antinewtrofiliku fil-pożittiv, antikorp tal-muskolu lixx fil-pożittiv

<sup>a</sup>Reazzjonijiet avversi meqjusa potenzjalment relatati mal-kundizzjonament ta' busulfan

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Rikostituzzjoni immuni

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati kollha fit-tabella (apparti minn dawg potenzjalment relatati ma' busulfan) huma meqjusa relatati mar-rikostituzzjoni immuni, minhabba n-natura u l-hin tagħhom. Dawn ir-reazzjonijiet avversi awtoimmuni kienu rrapportati għal individwi wara t-terapija tal-ġeni. Il-maġġoranza kienu rrapportati waqt il-perjodu ta' segwitu ta' 3 xhur sa 3 snin u solvuti, bl-eċċezzjoni ta' ipotirojdiżmu u testijiet ANA pożittivi. Barra minn hekk, ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-allergija fit-tabella kienu rrapportati l-aktar waqt il-perjodu ta' segwitu ta' 3 xhur sa 3 snin.

##### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali** imnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemmx data disponibbli minn studji kliniċi rigward doża eċċessiva ta' Strimvelis.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

## 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, immunostimulanti oħra, kodiċi ATC: **ghadu mhux assenjat**

### Mekkanizmu ta' azzjoni

Wara l-infużjoni, iċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> jitlaqqmu fil-mudullun fejn jirripopolaw is-sistema ematopojetika bi proporzjon ta' ċelluli li jesprimu livelli farmakoloġikament attivi tal-enzima tal-ADA.

Wara t-tilqim b'suċċess fil-pazjent, l-effetti tal-prodott huma mistennija li jkunu għat-tul kollu tal-hajja.

### Effetti farmakodinamiċi

Il-perċentwali medjani ta' ċelluli modifikati ġenetikament fid-demem periferali f'sena u 3 snin wara l-kura kienu 28% (firxa 6%-92%) u 30% (firxa 8%-101%) ta' CD19<sup>+</sup>, u 73% (firxa 20%-100%) u 67% (firxa 39%-82%) ta' ċelluli CD3<sup>+</sup>, rispettivament.

Il-preżenza tat-transġene twassal għal zieda fl-espressjoni ta' ADA. Sena wara l-kura, l-attività medjana ta' ADA (ċelluli mononukleari adenosine deaminase) f'limfociti tad-demem periferali kienet ta' 181.2 (firxa 42.1-1678.2) nmol/h/mg proteina, meta mqabbla ma' medjan (firxa) tal-linja bażi ta' 80.6 (30.5-92.3) nmol/h/mg proteina. L-attività ta' ADA baqgħet għolja matul it-tul taż-żmien tas-segwitu ta' 3 snin.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Total ta' 18-il pazjent b'ADA-SCID kienu kkurati bi Strimvelis bħala parti minn prova piviali wahda open-label (AD1115611; N=12), żewġ studji pilota open-label kmieni (AD1117054/AD1117056; N=3), u programm tal-użu b'kompasjoni (AD1117064; N=3). L-istudji evalwaw l-użu ta' Strimvelis b'firxa ta' 0.9 miljun - 18.2 miljun ċellula CD34<sup>+</sup>/kg. Il-pazjenti kollha rċevew kundizzjonament ta' busulfan qabel it-terapija tal-ġeni, b'hafna jirċievu doża totali ta' 4 mg/kg minn ġol-vina fuq jumejn konsekuttivi qabel l-infużjoni CD34<sup>+</sup>. Erba' individwi kienu rċevew minn qabel trapjant ta' ċelluli staminali mingħajr suċċess minn donatur aploidentiku (haploidentical) u 15 minn 18-il individwu kienu rċevew terapija ta' sostituzzjoni tal-enzima b'adenosine deaminase bovin modifikat ta' polyethylene-glycol (PEG-ADA). Il-pazjenti li rċevew PEG-ADA minn qabel twaqqfithom din il-kura 10 sa 22 jum qabel it-terapija bi Strimvelis. L-età medjana fil-programm kienet 1.7 snin (firxa 0.5 sa 6.1) u 61% kienu rġiel. Tlieta u tmenin fil-mija kienu bojod (56% Kawkasi/patrimonju Ewropew) u 28% Għarab/patrimonju tal-Afrika ta' Fuq, 11% Amerikani Afrikani/Afrikani, u 6% Asjatiċi.

### *Pazjenti kkurati fi hdan l-istudju piviali*

L-effikaċja ta' Strimvelis ġiet evalwata fi studju prospettiv open-label ta' 3 snin fi tfal li ma għandhomx ahwa donaturi taċ-ċelluli staminali HLA jaqblu u li jew ma rrispondewx b'mod adegwat għal PEG-ADA, jew kienu intolleranti għalih jew li ma kellhomx aċċess għalih.

Ir-riżultati fi 3 snin għall-pazjenti kkurati fi hdan l-istudju piviali huma ppreżentati f'Tabella 1. Il-kura bi Strimvelis irriżultat frata ta' sopravivenza ta' 100% 3 snin wara t-terapija, tnaqqis fir-rata ta' infezzjoni severa, zieda fil-limfoċiti-T (CD3<sup>+</sup>) u l-individwi kollha kellhom livelli wara l-linja bażi minn ġol-vina ta' deoxyadenosine nucleotide taċ-ċelluli ħomor tad-demem (RBC dAXP) taħt il-livelli patoloġiċi (>100 nmol/ml).

**Tabella 1. Riżultati wara 3 snin għall-pazjenti kkurati fi hdan l-istudju piviali\***

<b>Punt Aħhari</b>	<b>Linja bażi/ Kura minn qabel<sup>a</sup></b>	<b>Sena 3/ 3 snin Wara l-Kura<sup>b</sup></b>
Sopravivenza n %	Mhux applikabbli	12 100%



Infezzjonijiet severi n	12	12
Rata ta' infezzjonijiet severi għal kull sena ta' persuna ta' osservazzjoni (b'kunfidenza ta' 95%)	1.10(0.74-1.58)	0.429 ° (0.24-0.72)
Limfoċita-T (x10 <sup>6</sup> /l) n	11	11
medjan (medda)	88.0 (19-2718)	828.0 (309-2458)
% ta' individwi b' RBC dAXP minn ġol-vina <100 nmol/ml wara Strimvelis <sup>d</sup> n	Mhux applikabbli <sup>e</sup>	11
%		100%

\* Minbarra data minn pazjent wieħed miġbura wara l-intervent b'PEG-ADA ( $\geq 3$  xhur ta' kura) jew trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici

<sup>a</sup> Abbażi tal-perjodu shih qabel il-kura għall-infezzjonijiet severi (miġburawara l-kura), u d-data miġbura fiż-żjara tal-linja bażi għal limfoċiti T. Il-pazjent 10 ma' kellux valur tal-linja bażi għal limfoċiti T

<sup>b</sup> Abbażi tal-perjodu ta' 3 snin wara l-kura għas-sopravivenza u l-infezzjonijiet severi, u d-data miġbura fiż-żjara ta' 3 snin għal limfoċiti T u dAXP.

<sup>c</sup> L-infezzjonijiet severi huma dawk li jeħtieġu jiddaħhlu l-isptar jew li għandhom bżonn ta' rikoveru twil l-isptar. Il-perjodu ta' rikoveru l-isptar ta' 3 xhur immedjatament wara t-terapija tal-ġeni ġie eskluż mill-kalkolazzjoni

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. Ir-risultati dAXP huma bbażati fuq analiżi tar-rispons tal-percentwal ta' pazjenti li seggeww it-terapija tal-ġeni li ssodisfaw id-definizzjoni ta' ditossifikazzjoni metabolika adegwata, għaldaqstant il-valuri tal-linja bażi ma kinux applikabbli.

<sup>e</sup> Fil-linja bażi, 9 minn 11-il pazjent (82%) kellhom dAXP <100 nmol/ml. Dawn il-pazjenti kollha kienu hađu PEG-ADA qabel.

*Funzjoni taċ-ċellula T:* Fil-pazjenti kkurati fl-istudju pivotali, il-proliferazzjoni taċ-ċellula T intweriet bħala rispons għall-istimulazzjoni b'antikorpi anti-CD3 (62629 cpm medjan, firxa 4531 sa 252173) u phytohemagglutinin (140642 cpm medjan, firxa 11119 sa 505607) sena wara t-terapija tal-ġeni, u dawn ir-risponsi ġew sostnuti matul Sena 3. Is-sejbiet li TREC (ċrieki ta' tneħhija tar-riċettur taċ-ċellula T) fil-limfoċiti tad-demmm periferali zdieđu l fuq mil-linja bażi (141 medjan, firxa 56 sa 1542 kopja/100ng DNA) fis-Snin 1 u nżamm sa 3 wara l-kura u li l-individwi kollha kellhom evidenza ta' ktajjen Vbeta poliklonali f'punt taż-żmien wieħed jew aktar wara t-terapija tal-ġeni, jipprovdu aktar evidenza ta' appoġġ ta' żvilupp taċ-ċellula T funzjonali.

*Funzjoni taċ-ċellula B:* It-12-il individwu kkurati fl-istudju pivotali kienu qed jirċievu terapija ta' immunoglobulina minn ġol-vina (IVIG) fiż-żmien tal-iskrinjar, u 7 individwi (58%) kienu waqqfu l-użu tal-IVIG waqt segwitu ta' 0-3 snin wara t-terapija tal-ġeni.

#### *Segwitu fit-tul*

Rata ta' sopravivenza ta' 100% kienet osservata għat-12-il individwu kollha kkurati fi hdan l-istudju pivotali u anke għat-18-il individwu fl-analiżi integrata, bi żmien medjan ta' segwitu ta' bejn wieħed u ieħor 7 snin. Is-sopravivenza mingħajr intervent f'din il-popolazzjoni pivotali (definita bħala sopravivenza mingħajr il-ħtieġa ta' introduzzjoni mill-ġdid fit-tul ( $\geq 3$  xhur) ta' PEG-ADA, jew trapjant tal-mudullun) kienet ta' 92% (82% għall-popolazzjoni integrata).

F'dawk il-pazjenti kkurati fl-istudju pivotali, ir-rata ta' infezzjonijiet severi naqset matul il-perjodu ta' segwitu (Tabella 2)().

**Tabella 2 Rata ta' Infezzjonijiet Severi Għal Kull Sena ta' Persuna ta' Esponiment b'Sena (Popolazzjoni Pivitali)**

	Pre treatment		Post treatment							Total
	n/a	0.33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Perjodu ta' żmien (Snin)	n/a	0.33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	Total
Għadd ta' individwi	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Nru ta' infezzjonijiet severi	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Rata ta' infezzjonijiet severi għal kull persuna sena	1.10	0.63	0.27	0.00	0.18	0.00	0.12	0.00	0.00	0.17

\* Għajr data minn pazjent wiehed miġbura mill-hin ta' intervent b'PEG-ADA ( $\geq 3$  xhur kura) jew trapjant ta' ċelloli staminali ematopoietici. n/a – mhux applikabbli.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Strimvelis huwa terapija awtologa taċ-ċelluli. In-natura ta' Strimvelis hija b'tali mod li studji konvenzjonali fuq il-farmakokinetici, l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu, u l-eliminazzjoni mhumiex applikabbli.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji dwar is-sistema ta' riproduzzjoni u żvilupp.

Twettaq studju tal-bijodistribuzzjoni ta' 4 xhur fil-ġrieden. Iċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> mehuda mid-demmi tal-kurdun umbilicali tal-bniedem, transdott bil-vettur użat għall-produzzjoni ta' Strimvelis, inghataw minn ġol-vina lil ġrieden ikkondizzjonati b'busulfan. Il-maġġoranza tal-ġrieden urew rikostituzzjoni tas-sistema ematopoetika sal-aħħar tal-istudju. Il-livelli baxxi taċ-ċelluli tal-bniedem u sekwenzi tal-vettur ġew osservati wkoll f'organi mhux ematopoietici konsistenti mal-preżenza ta' demmi li fiha ċelluli tal-bniedem transdotti. Ma kienx hemm effetti avversi fuq is-sopravivenza, parametri ematoloġici jew istopatoloġija ta' organi ewlenin, apparti mit-telf tal-piż tal-ġisem u atrofiya fuq it-testikoli u l-ovarji konsistenti mal-ġhoti ta' busulfan.

Studji dwar il-karċinogeniċità ma twettqux minhabba li mhemmx mudell adegwat ibbażat fuq l-animali disponibbli sabiex jevalwa l-potenzjal tumuriġeniku ta' Strimvelis minhabba l-inabbiltà li jintlahaq tilqim fit-tul ta' ċelluli transdotti fil-ġrieden.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

6 sigħat.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen f'temperatura ta' 15-30°C.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Borża tal-infuzjoni ta' 50 ml ethylene vinyl acetate (EVA), b'interkonnettur b'labra rqiqa luer magħluq b'għatu li jissakkar luer, ippakkjata f'reċipjent ta' barra li jista' jerga' jintuża mill-ġdid.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Strimvelis huwa trasportat direttament lejn il-facilità medika fejn tingħata l-infuzjoni. Il-borża/boroż tal-infuzjoni titpoġġa/jitpoġġew f'reċipjent ta' barra magħluq. Il-boroż għandhom jinżammu fir-reċipjent ta' barra sakemm ikunu lesti għall-użu.

Strimvelis huwa intenzjonat biss għall-użu awtologu. L-identità tal-pazjent għandha titqabbel mal-informazzjoni essenzjali unika tal-pazjent fuq ir-reċipjent primarju u/jew ta' barra qabel l-infuzjoni.

Ħawwad il-borża tal-infuzjoni b'mod ġentili sabiex tferrex l-aggregati taċ-ċelluli mill-ġdid, agħti bl-użu ta' sett tal-ġhoti tat-trasfuzjoni bil-filtru sabiex jitneħħa kwalunkwe aggregat taċ-ċelluli li jibqa'.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli (ara sezzjoni 4.2).

Strimvelis mhuwiex ittestjat għal agenti tal-infezzjoni trasmissibbli. Għaldaqstant professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkun qad jimmaniġġaw Strimvelis għandhom jiehdu l-prekawzjonijiet xierqa sabiex jevitaw it-trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Is-superfície fejn ikun qad isir ix-xogħol u l-materjal li setgħu ġew f'kuntatt ma' Strimvelis għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant adattat.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar il-biosigurtà.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
l-Olanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1097/001

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Mejju 2016

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHĀ AT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
L-Italja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
L-Italja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Strimvelis f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi għall-ġenituri/persuni li jiehdu hsieb haddiehor u professjonisti tal-kura tas-saħħa, id-dettalji restritti dwar ir-riċetta tat-tabib, u l-formola ta' aċċess ikkontrollat/kunsens tal-prodott, inkluż il-mezz tal-komunikazzjoni, modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Strimvelis ser jinghata f'centru ta' trapjanti speċjalizzat, u minn tobbja b'esperjenza preċedenti fil-kura u l-immuniġġjar ta' pazjenti b'ADA-SCID u l-użu ta' prodotti awtologi ta' terapija tal-ġeni *ex vivo* CD34+. Formola ta' kunsens tal-prodott lesta hija meħtieġa qabel ma tinbeda l-kura.

Il-materjali edukattivi għandhom jindirizzaw it-thassib/l-elementi ewlenin dwar is-sigurtà li ġej/jin: Awtoimmunità, Rispons li ma jkunx irnexxa għal terapija bil-ġeni, u Tumuri malinni minhabba onkoġenesi inserzjonali (eż. lewkimja, majelodisplazja).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni mhux ta' intervent (<i>PASS</i>): Sabiex jinvestiga s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul tat-terapija tal-ġeni Strimvelis, il-MAH għandu jwettaq u jippreżenta r-riżultati ta' studju ta' segwitu mhux ta' intervent, prospettiv fit-tul bl-użu ta' dejta minn registru ta' pazjenti b'immunodeficijenza kkombinata severa ta' adenosine deaminase (ADA-SCID) kkurati bi Strimvelis. L-MAH ser isegwi r-riskju ta' immunoġenicità, mutaġenesi inserzjonali u onkoġenesi kif ukoll effett tossiku fuq il-fwied. L-MAH ser jirrevedi l-okkorrenza ta' anġiodema, reazzjonijiet anafilattiċi, avvenimenti allergiċi sistemici u reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda waqt il-perjodu FU, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li kellhom rispons mingħajr suċċess u rċevew ERT jew SCT. L-MAH ser jevalwa s-sopravivenza mingħajr intervent ukoll.</p>	<p>L-MAH għandu jippjana li jinkludi rapporti regolari dwar il-progress tar-registru fil-PSUR u jipprovi rapporti ta' studju interim kull sentejn sakemm jintemm ir-registru. Ir-rapporti tar-registru interim għandhom ikunu ppreżentati kull sentejn. Ir-rapport finali tal-istudju kliniku għandu jkun ippreżentat wara li l-pazjent numru 50 ikollu ż-żjara ta' segwitu ta' 15-il sena; Q4 2037.</p>

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**REĊIPJENT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Strimvelis 1-10 miljun ċellula/ml tixrid għall-infużjoni.

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Frazzjoni taċ-ċellula arrikkita awtologa CD34<sup>+</sup> li fiha ċelluli CD34<sup>+</sup> transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika għas-sekwenza ADA cDNA tal-bniedem b'koncentrazzjoni ta' 1-10 miljun ċellula CD34<sup>+</sup>/ml.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll sodium chloride.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Tixrid għall-infużjoni.

Nru. ta' boroż tal-infużjoni:

Numru totali ta' ċelluli: x 10<sup>6</sup>

CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg: x 10<sup>6</sup>

**5. MOD(I) TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu ġol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

Jis.: {JJ XXX SS} {hh:mm}

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f'temperatura ta' 15-30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli ġenetikament modifikati.

Il-mediċina li ma tkunx intużat għandha tintrema kif jitolbu l-linji gwida dwar il-bijosigurtà.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
l-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1097/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KODIĊIJET TAL-PRODOTT**

Lott:

ID tal-pazjent:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
BORŻA TA' INFUŻJONI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Strimvelis 1-10 miljun ċellula/ml tixrid għall-infużjoni.

Għal użu ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

Jis.: {JJ XXX SS} {hh:mm}

**4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KODIĊIJET TAL-PRODOTT**

Lott:

ID tal-pazjent:

Borża Nru.:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Numru totali ta' ċelluli:  $x 10^6$

CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg:  $x 10^6$

**6. OHRAJN**

Għal użu awtologu biss.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew għal min jiehu hsiebu

### Strimvelis 1-10 miljun ċellula/ml tixrid għall-infuzjoni

Frazzjoni awtologa taċ-ċellula arrikkita CD34<sup>+</sup> li fiha ċelluli CD34<sup>+</sup> transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika għas-sekwenza ADA cDNA tal-bniedem.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinghata din il-mediċina għax fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik Kard ta' Twissija tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta tarahom jew meta tmur l-isptar.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Strimvelis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata (jew it-tifel/tifla tiegħek) Strimvelis.
3. Kif jinghata Strimvelis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Strimvelis
6. Kontenut tal-pakkett u aktar informazzjoni

#### 1. X'inhu Strimvelis u għalxiex jintuża

Strimvelis huwa tip ta' mediċina msejha **terapija tal-ġeni**.

Strimvelis jintuża sabiex jikkura kundizzjoni serja li tissejjah **ADA-SCID** (*Immunodeficijenza Kkombinata Severa ta' Adenosine Deaminase*). B'din il-kundizzjoni is-sistema immuni ma taħdimx sew sabiex tiddefendi lill-ġisem kontra l-infezzjonijiet. Persuni b'ADA-SCID ma jistgħux jipproduċu biżżejjed minn enzima li tissejjah *adenosine deaminase (ADA)* minhabba li l-ġene li tipproduciha hija difettuża.

Strimvelis jintuża sabiex jikkura ADA-SCID meta mhemmx taqbila adattata minn membru tal-familja sabiex jagħti ċ-ċelluli staminali mill-mudullun tagħhom għal trapjant.

Strimvelis huwa magħmul speċjalment għal kull pazjent, bl-użu taċ-ċelluli tal-mudullun tal-pazjent stess. Dan jaħdem billi jitpoġġa ġene ġdid fiċ-ċelluli staminali fil-mudullun sabiex ikunu jistgħu jipproduċu ADA.

Strimvelis jinghata permezz ta' dripp (*infużjoni*) ġol-vina (*minn ġol-vina*). Għal aktar informazzjoni dwar x'jiġri qabel u waqt il-kura, ara sezzjoni 3, *Kif jinghata Strimvelis*.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata (jew it-tifel/tifla tiegħek) Strimvelis.

**Strimvelis mhumiex tajjeb għal xi nies**

Strimvelis ma għandux jinghata jekk inti (jew għat-tifel/tifla tiegħek):

- **allergiku** għal dimethyl fumarate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (*elenkati fis-sezzjoni 6*)
- għandek jew kellek tip ta' **kanċer** li jissejjaħ *lewkimja* jew *majelodisplazja*
- ittestjajt pozittiv għal **HIV jew xi infezzjonijiet oħra** (it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dawn dan)
- diġà ġejt ikkurat bit-**terapija tal-ġeni**

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinghata Strimvelis.

Strimvelis huwa magħmul speċjalment miċ-ċelluli tal-pazjent stess. Ma għandu jinghata qatt lil xi haddiehor.

Id-dhul ta' gene ġdida fid-DNA jista' jikkawża lewkimja. Fi provi kliniċi tat-terapija tal-ġeni għal mard iehor (mhux ADA-SCID), xi pazjenti żviluppaw lewkimja jew kanċer iehor tas-sistema tad-demem. Dan ma deherx fi kwalunkwe pazjent ikkurat bi Strimvelis; madankollu, waqt is-segwitu fit-tul, it-tabib tiegħek inghata l-parir li jimmonitorjak (jew it-tifel/tifla tiegħek) għal kwalunkwe sinjal ta' lewkimja.

Wara li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tiġi kkurat bi Strimvelis, inti jew it-tifel/tifla tiegħek ma tkunux tistgħu tagħtu demem, organi jew tessuti fi kwalunkwe żmien fil-futur. Dan minhabba li Strimvelis huwa prodott ta' terapija tal-ġeni.

### **Meta l-kura bi Strimvelis ma tistax titkompla**

F'xi kazi, jista' ma jkunx possibbli li ssir il-kura ppjanata bi Strimvelis. Hemm diversi raġunijiet għala dan jista' jseħh, pereżempju:

- jekk kien hemm problema fiż-żmien li ċ-ċelluli ttiehdu sabiex issir il-medicina
- jekk ma kienx hemm biżżejjed mit-tip tajjeb ta' ċelluli sabiex issir il-medicina
- jekk il-medicina giet ikkontaminata waqt li kienet qed issir
- jekk kien hemm dewmien fil-wasla tal-medicina fil-klinika fejn tkun qed issir il-kura.

F'kazi bħal dawn, it-tabib għandu jagħtik (jew lit-tifel/tifla tiegħek) ċelluli staminali ta' sostituzzjoni, bl-użu tal-kampjun ta' riżerva li jkun ingabar u nħażen qabel ma nbdiet il-kura (*ara wkoll sezzjoni 3, Kif jinghata Strimvelis*).

### **Jista' jkollok bżonn kura oħra**

Strimvelis jgħaddi minn firxa ta' testijiet qabel jintuża. Minhabba li jinghata malajr wara li jsir, ir-riżultati finali ta' xi whud minn dawn it-testijiet ma jkunux lesti qabel ma tinghata l-medicina. Jekk it-testijiet juru xi haġa li tista' taffetwak (jew lit-tifel/tifla tiegħek), it-tabib għandu jikkurak kif xieraq.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, għid lit-tabib tiegħek qabel tinghata din il-medicina. Ma għandekx tinghata Strimvelis jekk inti tqila. Jekk hu possibbli li tohroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni tat-tip barriera (bħall-kondoms) waqt il-kura u mill-anqas 6 xhur wara.

Ma għandekx tinghata Strimvelis jekk qieghda tredda'. Mhux magħruf jekk l-ingredjenti ta' Strimvelis jistgħux jgħaddu fil-halib tas-sider tal-omm.

### **Strimvelis fiħ is-sodium**

Din il-medicina fiha bejn wiehed u iehor 3.5 mg ta' sodium għal kull millilitru. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti b'dieta kkontrollata tas-sodju.

## **3. Kif jinghata Strimvelis**

Strimvelis jingħata permezz ta' dripp (*infużjoni*) ġol-vina (*minn ġol-vina*). Jista' jingħata biss fi sptar speċjalizzat, u minn tabib li huwa esperjenzat fil-kura ta' pazjenti b'ADA-SCID u fl-użu ta' din it-tip ta' mediċina.

Strimvelis jista' jsir biss jekk it-tabib jista' jiġbor biżżejjed mit-tip tajeb ta' ċelluli mill-mudullun tal-pazjent stess.

**Qabel ma jsir Strimvelis**, it-tabib għandu jagħmel aktar testijiet sabiex ikun żgur li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) m'intix qed iġġorr ċerta infezzjonijiet (ara sezzjoni 2).

### Żewġ kampjuni huma miġbura

It-tabib ser jiġbor żewġ kampjuni ta' ċelluli staminali mill-mudullun qabel il-kura ppjanata:

- **il-kampjun ta' riżerva**, mill-anqas 3 ġimghat qabel. Dan ser jinħażen, sabiex jingħata lill-pazjent bhala ċelluli staminali ta' sostituzzjoni jekk Strimvelis ma jistax jingħata jew ma jahdimx (*ara "Meta l-kura bi Strimvelis ma tistax titkompla" f'sezzjoni 2*)
- **il-kampjun ta' kura**, 4 sa 5 ijiem qabel. Dan ser jintuża sabiex isir Strimvelis, billi titpoġġa gene ġdida fiċ-ċelluli.

### Qabel u wara l-kura bi Strimvelis

Meta	X'inhu jsir	Għaliex
<b>Mill-anqas 3 ġimghat qabel kura</b>	<b>Kampjun ta' riżerva</b> ta' ċelluli staminali miġbura	sabiex ikunu maħżuna bhala riżerva ( <i>ara fuq</i> )
<b>Madwar 4 sa 5 ijiem qabel kura</b>	<b>Kampjun ta' kura</b> ta' ċelluli staminali miġbura	sabiex isir Strimvelis ( <i>ara fuq</i> )
<b>3 ijiem u jumejn qabel kura</b>	Mediċina bl-isem ta' <b>busulfan</b> tingħata erba' darbiet kuljum għal jumejn (total ta' 8 dozi)	sabiex il-mudullun ikun lest għal Strimvelis
<b>Madwar 15 sa 30 minuta qabel kura</b>	Mediċina <b>antistamina</b> tista' tingħata	sabiex tagħmilha anqas probabbli li jkollok reazzjoni għall-infużjoni
<b>Strimvelis jingħata...</b>	permezz ta' dripp ġol-vina. Dan għandu jiehu madwar 20 minuta.	

## 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawk immarkati b'\* jistgħu jkunu relatati ma' busulfan.

### Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw lil **aktar minn persuna 1 minn kull 10**:

- imnieher li jnixxi jew imblukkat (*rinite allergika*)
- tharħir, diffikultà sabiex tiehu nifs (*ażma*)
- ġilda infjammata li tqabba il-hakk (*dermatite atopika, ekzema*)
- temperatura għolja (*deni*)



- glandola tat-tirojde anqas attiva (*ipotajrojdiżmu*)
- pressjoni gholja tad-demmm (*pressjoni gholja*)\*
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor jew bojod tad-demmm (*anemija, newtropsenija*)\*
- żidiet fl-enzimi tal-fwied\*
- riżultati tat-testijiet tad-demmm pożittivi għal *antikorp antinukleari*

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar sintomi jew effetti sekondarji, jew jekk xi sintomi jhassbuk

→ **Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.**

### Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10 persuni** Dawn huma kollha kkawżati mis-sistema immuni li ssir attiva żżejjed u tattakka t-tessuti tal-gisem stess.

- tikek homor jew vjola fuq il-gilda, fsada taht il-gilda (*purpura trombocitopenika immuni*)
- glandola tat-tirojde infjammata (*tirojdite awtoimmuni*)
- dgħufija u ugiġh fis-saqajn u l-idejn (*sindrome ta' Guillain-Barré*)
- fwied infjammat (*epatite awtoimmuni*)
- numru mnaqqas ta' ċelluli homor (*anemija emolitika awtoimmuni, anemija aplastika awtoimmuni*)
- riżultati tat-testijiet tad-demmm pożittivi għal *antikorp ċitoplazmiku antinewtrofiliku u antikorp tal-muskolu lixx*

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar sintomi jew effetti sekondarji, jew jekk xi sintomi jhassbuk

→ **Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.**

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Strimvelis

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data u ż-żmien ta' meta tiskadi (JIS) li tidher fuq it-tikketta tar-reċipjent u t-tikketta tal-borża tal-infuzjoni.

Ahżen f'temperatura ta' 15-30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Minhabba li din il-mediċina ser tinghata minn tabib ikkwalifikat, huwa responsabbli għar-rimi kif suppost tal-prodott. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Strimvelis

- Is-sustanza attiva fiha frazzjoni awtologa (tal-pazjent stess) taċ-ċellula arrikkita CD34<sup>+</sup> li fiha ċelluli CD34<sup>+</sup> transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika għas-sekwenza ADA cDNA tal-bniedem. Il-koncentrazzjoni hija 1-0 miljun CD34<sup>+</sup> ċelluli/ml.
- L-ingredjent l-iehor huwa sodium chloride (*ara sezzjoni 2, Strimvelis fiha is-sodium*).

### Kif jidher Strimvelis u l-kontenut tal-pakkett

Strimvelis huwa tixrid ta' ċelluli mdardar għal ċar, bla kulur sa roża għall-infuzjoni, li huwa fornut f'borża wahda tal-infuzjoni jew aktar. Il-boroż tal-infuzjoni huma fornuti f'reċipjent magħluq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
l-Olanda

### Manifattur

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
L-ITALJA

### Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kuri.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

---

### It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Strimvelis huwa trasportat direttament lejn il-faċilità medika fejn tinghata l-infuzjoni. Il-borża tal-infuzjoni titpogġa f'reċipjent ta' barra magħluq. Il-boroż għandhom jinżammu fir-reċipjent ta' barra sakemm ikunu lesti għall-użu.

Strimvelis huwa intenzjonat biss għall-użu awtologu. L-identità tal-pazjent għandha titqabbel mal-informazzjoni essenzjali unika tal-pazjent fuq il-borża/boroż tal-infuzjoni u/jew fuq ir-reċipjent primarju ta' barra qabel l-infuzjoni.

Hawwad il-borża tal-infuzjoni b'mod ġentili sabiex tferrex l-aggregati taċ-ċelluli mill-ġdid, agħti bl-użu ta' sett tal-ġhoti tat-trasfużjoni bil-filtru sabiex jitneħħa kwalunkwe aggregat taċ-ċelluli li jibqa'.

Wara l-ġhoti, għandha tintuża siringa ta' 50 ml mimlija salina sabiex tlaħlah il-borża sew.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli.

Strimvelis mhuwiex ittestjat għal aġenti tal-infezzjoni trasmissibbli. Għaldaqstant professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jimmaniġġjaw Strimvelis għandhom jieħdu l-prekawżjonijiet xierqa sabiex jevitaw it-trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Is-superfiċje fejn ikun qed isir ix-xogħol u l-materjali li setgħu ġew f'kuntatt ma' Strimvelis għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant adattat.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali dwar il-biosigurtà.