

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

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Strimvelis 1-10 milionów komórek/ml, zawiesina do infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### **2.1 Opis ogólny**

Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o CD34<sup>+</sup>, zawierająca komórki CD34<sup>+</sup> transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA deaminazy adenozykowej (ADA) z ludzkich komórek macierzystych układu krwiotwórczego/progenitorowych (CD34<sup>+</sup>).

### **2.2 Skład jakościowy i ilościowy**

Produkt końcowy składa się z jednego lub więcej worków z kopolimeru etylenu z octanem winylu (EVA), które zawierają frakcję komórek wzbogaconą o autologiczne komórki CD34<sup>+</sup>, transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA.

Dane ilościowe dotyczące liczby komórek CD34<sup>+</sup>/kg oraz łącznej liczby komórek w produkcie są przedstawione w oznakowaniu każdej serii. Stężenie wynosi 1–10 milionów komórek CD34<sup>+</sup>/ml.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Opisywany produkt leczniczy zawiera 0,15 mmol sodu na ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Zawiesina do infuzji.

Mętna lub przejrzysta, bezbarwna lub różowa zawiesina komórek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Strimvelis jest wskazany w leczeniu pacjentów z ciężkim, złożonym niedoborem odporności wynikającym z niedoboru deaminazy adenozykowej (ADA-SCID), dla których nie jest dostępny odpowiedni dawca komórek macierzystych dopasowany pod względem antygenu ludzkich leukocytów (HLA) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Strimvelis musi być podawany w specjalistycznym ośrodku transplantologicznym, przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu i prowadzeniu terapii pacjentów z ADA-SCID, jak również w stosowaniu produktów do terapii genowej *ex vivo* opartej na autologicznych komórkach CD34<sup>+</sup>. Produkt Strimvelis należy podawać tylko po konsultacji z pacjentem i (lub) jego rodziną. Od pacjentów oczekuje się dołączenia do odpowiedniego rejestru w celu prowadzenia długoterminowej obserwacji.

Wymagany jest rezerwowy zasób komórek macierzystych CD34<sup>+</sup>, zawierający co najmniej 1 milion komórek CD34<sup>+</sup> na kg masy ciała. Komórki te należy pobrać od pacjenta co najmniej 3 tygodnie przed leczeniem produktem Strimvelis. Ten rezerwowy zasób komórek macierzystych pobiera się w celu wykorzystania w charakterze leczenia ratunkowego na wypadek niepowodzenia w trakcie wytwarzania produktu, niepowodzenia przeszczepu lub przedłużonej aplazji szpiku kostnego po leczeniu produktem Strimvelis.

Pacjent musi być w stanie oddać odpowiednie komórki CD34<sup>+</sup> w celu uzyskania co najmniej 4 milionów oczyszczonych komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc., wymaganych do wyprodukowania produktu Strimvelis.

Produkt Strimvelis jest przeznaczony tylko do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Przed infuzją należy upewnić się, czy tożsamość pacjenta odpowiada podstawowym, jednoznacznym informacjom o pacjencie umieszczonym na workach produktu Strimvelis i (lub) na pojemniku (patrz punkty 4.4 i 6.6).

#### *Terapia kondycjonująca przed leczeniem*

Zaleca się dożylnie podawanie busulfanu w dawce 0,5 mg/kg mc. co 6 godzin przez dwie kolejne doby, począwszy od trzeciej doby przed podaniem produktu Strimvelis. Całkowita dawka busulfanu wynosi 4 mg/kg mc., podzielona na 8 dawek po 0,5 mg/kg mc. Po podaniu pierwszej dawki każdego dnia należy oznaczyć stężenie busulfanu w osoczu, pobierając seryjne próbki krwi odpowiednią metodą. Jeżeli AUC busulfanu jest większe niż 4000 nanogramów/ml\*h (974 µmol/l na minutę), dawkę należy odpowiednio zmniejszyć na podstawie AUC.

#### *Premedykacja*

Zaleca się podanie dożylnie leku przeciwhistaminowego 15–30 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu Strimvelis.

#### Dawkowanie

Zalecany zakres dawek produktu Strimvelis wynosi od 2 do 20 milionów komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc.

Jeżeli produkt zawiera mniej niż 2 miliony komórek CD34<sup>+</sup>/kg, wówczas lekarz prowadzący leczenie powinien podjąć decyzję, czy należy zastosować produkt, opierając się na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. W badaniach klinicznych zaobserwowano przypadek niepowodzenia leczenia u pacjenta, który otrzymał <2 miliony komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc.

Produkt Strimvelis należy podać wyłącznie raz.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Produkt Strimvelis nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku >65 lat i nie badano go w tej grupie wiekowej.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Produktu Strimvelis nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie przewiduje się, aby było konieczne dostosowanie dawki.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produktu Strimvelis nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się, aby było konieczne dostosowanie dawki.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Strimvelis u dzieci w wieku poniżej szóstego

miesiąca życia ani w wieku powyżej 6 lat i 1 miesiąca (patrz punkt 4.4). Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Produkt Strimvelis jest przeznaczony do podania w infuzji dożylniej.

Należy używać zestawu do transfuzji z filtrem. Należy używać wyłącznie filtrów przeznaczonych do stosowania w połączeniu z zestawami do transfuzji w celu uniknięcia niezamierzonego usuwania komórek z produktu.

Szybkość infuzji nie powinna być większa niż 5 ml/kg/h. Czas podawania produktu powinien wynosić około 20 minut (patrz punkt 6.6). Po podaniu, wewnątrz worka infuzyjnego należy przepłukać strzykawką napełnioną 50 ml soli fizjologicznej.

### Środki ostrożności przed manipulacjami lub podaniem produktu

Ten produkt leczniczy zawiera komórki zmodyfikowane genetycznie. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych w kwestii bezpieczeństwa biologicznego mających zastosowanie do tego typu produktów (patrz punkt 6.6).

Produkt Strimvelis nie jest badany na obecność czynników zakaźnych możliwych do przekazywania. W związku z tym, osoby z fachowego personelu medycznego mające styczność z produktem Strimvelis powinny przestrzegać odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec potencjalnemu przeniesieniu chorób zakaźnych.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Białaczka lub mielodysplazja występująca aktualnie bądź w przeszłości.

Dodatni wynik badania w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub obecność jakichkolwiek innych możliwych do przekazywania czynników zakaźnych, wymienionych w dyrektywie UE w sprawie komórek i tkanek, stwierdzonych przed pobraniem szpiku kostnego.

Otrzymywanie terapii genowej w przeszłości.

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

Produkt Strimvelis jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i nie należy nigdy podawać go jakimkolwiek pacjentowi innemu niż oryginalny dawca komórek CD34<sup>+</sup>.

W niektórych przypadkach pacjent może nie być w stanie otrzymać produktu Strimvelis ze względu na problemy związane z jego wytwarzaniem. Po otrzymaniu takiej informacji lekarz prowadzący leczenie może być zmuszony do odpowiedniego zmodyfikowania programu leczenia pacjenta (tj. zakończenia terapii kondycjonującej z użyciem busulfanu i (lub) podania rezerwowego zasobu komórek macierzystych, jeśli będzie to właściwe).

Wyniki drugiego etapu kontroli jakości będą dostępne dopiero po wykonaniu infuzji produktu. W razie zidentyfikowania, już po wykonaniu infuzji produktu Strimvelis, klinicznie istotnych zastrzeżeń dotyczących jakości, takich jak wyniki wskazujące na niespełnienie specyfikacji lekarz prowadzący leczenie zostanie o tym powiadomiony. Lekarz powinien odpowiednio obserwować i (lub) leczyć pacjenta.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Strimvelis u pacjentów w wieku powyżej 6 lat i 1 miesiąca, a także młodszych niż 6 miesięcy, ponieważ nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów w tych przedziałach wiekowych. U pacjentów starszych

zazwyczaj trudniejsze jest uzyskanie dużej liczby komórek CD34<sup>+</sup>, co może oznaczać, że ich leczenie nie będzie możliwe. Wpływ na skuteczne wytwarzanie limfocytów T po podaniu produktu Strimvelis ma prawdopodobnie również resztkowa czynność grasicy, która może być osłabiona u starszych dzieci. Zastosowanie produktu Strimvelis u pacjentów starszych niż uczestnicy dotychczas przeprowadzonych badań należy dokładnie rozważyć i zarezerwować wyłącznie dla sytuacji, w których wyczerpano wszystkie inne uzasadnione możliwości terapii.

Pacjenci z uzyskanym wcześniej dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C mogą być leczeni produktem Strimvelis pod warunkiem stwierdzenia braku aktywnego zakażenia wykazanego za pomocą testów określających obecność kwasów nukleinowych z limitem oznaczalności  $\leq 15$  jednostek międzynarodowych/ml. Po zakończeniu leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C wymagane jest uzyskanie trzech kolejnych ujemnych wyników testu w okresie co najmniej 4 tygodni, przy czym ostatnie badanie należy wykonać nie więcej niż 3 dni przed pobraniem szpiku.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Strimvelis u pacjentów z nadwrażliwością na aminoglikozydy lub na albuminy surowicy bydlęcej.

Nie zaobserwowano przypadków białaczki ani mielodysplazji po zastosowaniu leczenia produktem Strimvelis. Udokumentowano jednak insercje wektora do regionów chromosomowych wcześniej powiązanych z białaczką w porównywalnych badaniach terapii genowej stosowanej w zespole Wiskotta-Aldricha, X-SCID, a także w przewlekłej chorobie ziarniniakowej. Miejsca insercji retrowirusowej (RIS) wykryto w sąsiedztwie lub w obrębie genów CCND2 oraz LMO2 i istnieje ryzyko transformacji białaczkowej po leczeniu produktem Strimvelis. Zaleca się prowadzenie długotrwałej obserwacji pacjentów z wizytami odbywającymi się co najmniej raz w roku przez pierwsze jedenaście lat, a następnie po 13 i 15 latach po leczeniu produktem Strimvelis i obejmującymi pełne badania morfologii krwi z rozmazem, badania biochemiczne oraz oznaczenia hormonu tyreotropowego.

Długotrwałe efekty zastosowania produktu Strimvelis oraz trwałość odpowiedzi na jego podanie w ADA-SCID są nieznanne (patrz punkt 5.1).

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia ciężkich i oportunistycznych zakażeń, określenia parametrów rekonstrukcji immunologicznej oraz konieczności wdrożenia zastępczej dożylniej terapii immunoglobulinami (IVIG); w razie braku odpowiedzi, zaleca się rozpoczęcie innego leczenia ADA-SCID pod kontrolą specjalisty.

Opisywano przypadki, w których leczenie produktem Strimvelis okazało się nieskuteczne. U niektórych pacjentów konieczne było ponowne rozpoczęcie długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej i (lub) wykonanie przeszczepienia komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Nieimmunologiczne objawy ADA-SCID mogą nie ustępować po podaniu produktu Strimvelis.

Nie przeprowadzono badań immunogenności produktu Strimvelis.

U pacjentów mogą rozwijać się zaburzenia autoimmunologiczne. U 67% (12 z 18) pacjentów leczonych produktem Strimvelis wykryto przeciwciała lub inne oznaki zaburzeń autoimmunologicznych (np. autoimmunologiczną małopłytkowość, autoimmunologiczną niedokrwistość aplastyczną, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i zespół Guillaina-Barrégo) (patrz punkt 4.8).

Pacjenci leczeni produktem Strimvelis już nigdy w przyszłości nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do transplantacji. Informacje te znajdują się na przekazanej pacjentowi Karcie Ostrzeżeń.

Po leczeniu produktem Strimvelis zaobserwowano zwiększenie liczby limfocytów T (CD3<sup>+</sup>) oraz NK (CD56<sup>+</sup>). Mediana wartości w okresie 3 lat po terapii genowej pozostawała poniżej dolnej granicy

normy. Zaleca się dalszą obserwację pacjentów. Opisano przypadki brodawczaków skórnych, nieprawidłowych wyników elektroforezy białek surowicy, a także po jednym przypadku tłuszczakowłókniaka, guza w obrębie płuca oraz ograniczenia zasobu limfocytów T V beta. Nie stwierdzono dowodów na występowanie związku przyczynowego z zastosowaniem produktu.

Opisywano zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cewników do żył centralnych (CVC) (np. poważne zakażenia CVC oraz zakrzepica w obrębie cewnika). Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia potencjalnych zdarzeń związanych z cewnikiem.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,15 mmol sodu na ml. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów na diecie niskosodowej.

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

Nie przeprowadzono badań nad interakcjami. Nie oczekuje się, aby produkt Strimvelis wykazywał interakcje z rodziną enzymów cytochromu P-450 lub z białkami transportującymi leki.

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

#### Kobiety zdolne do posiadania potomstwa

Ponieważ produkt Strimvelis podaje się po terapii kondycjonującej busulfanem, pacjentki zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczną antykoncepcję mechaniczną w trakcie podawania produktu Strimvelis oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu tego leczenia.

#### Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne na temat stosowania leku podczas ciąży.  
Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

Produktu Strimvelis nie należy stosować podczas ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Strimvelis przenika do mleka ludzkiego. Nie badano wpływu produktu Strimvelis podawanego matkom na niemowlęta karmione piersią.

Nie należy podawać produktu Strimvelis kobietom, które karmią piersią.

#### Płodność

Nie ma dostępnych danych na temat wpływu produktu Strimvelis na płodność u ludzi. Nie oceniano wpływu na płodność samców i samic w badaniach prowadzonych na zwierzętach.

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

Strimvelis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Bezpieczeństwo produktu Strimvelis oceniano u 18 pacjentów, przy czym mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 7 lat.

Biorąc pod uwagę niewielką populację i wielkość grup pacjentów, działania niepożądane wymienione w tabeli nie stanowią kompletnej informacji o możliwej charakterystyce i częstości występowania tych zdarzeń. Ciężkie działania niepożądane obejmują zaburzenia autoimmunologiczne (np. autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, autoimmunologiczną niedokrwistość aplastyczną, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczną małopłytkowość i zespół Guillaina-

Barrégo). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była gorączka.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych i częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania:

Bardzo często  $\geq 1/10$

Często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

<b>Klasa układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niedokrwistość <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup>	Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość aplastyczna, autoimmunologiczna małopłytkowość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Niedoczynność tarczycy	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Zespół Guillaina-Barrégo
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze <sup>a</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Astma, alergiczny nieżyt nosa	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Atopowe zapalenie skóry, wyprysk	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych <sup>a</sup> , dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA)	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim

<sup>a</sup>Działania niepożądane uznane za potencjalnie związane z terapią kondycjonującą z zastosowaniem busulfanu.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

##### Rekonstytucja immunologiczna

Wszystkie działania niepożądane zidentyfikowane w tabeli (z wyjątkiem potencjalnie związanych z

busulfanem) uznano za związane z rekonstytucją immunologiczną ze względu na ich charakterystykę oraz czas wystąpienia. Te autoimmunologiczne działania niepożądane obserwowano u pacjentów poddanych terapii genowej. Większość z nich wystąpiła w okresie od 3 miesięcy do 3 lat obserwacji i całkowicie ustąpiła, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy i dodatnich wyników testów w kierunku ANA. Ponadto, działania niepożądane o charakterystyce nadwrażliwości przedstawione w tabeli występowały najczęściej w okresie obserwacji trwającym od 3 miesięcy do 3 lat.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu Strimvelis.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

#### Mechanizm działania

Po infuzji, komórki CD34<sup>+</sup> ulegają wszczepieniu do szpiku kostnego, gdzie powodują repopulację układu krwiotwórczego komórkami wytwarzającymi enzym ADA w stężeniach aktywnych farmakologicznie.

Po udanym wszczepieniu u pacjenta oczekuje się, że działanie produktu będzie utrzymywało się przez całe życie.

#### Działanie farmakodynamiczne

Mediana odsetka komórek zmodyfikowanych genetycznie we krwi obwodowej po jednym roku oraz po 3 latach od zakończenia leczenia wynosiła odpowiednio 28% (zakres 6%–92%) i 30% (zakres 8%–101%) komórek CD19<sup>+</sup> oraz 73% (zakres 20%–100%) i 67% (zakres 39%–82%) komórek CD3<sup>+</sup>.

Obecność transgenu prowadzi do zwiększonego wytwarzania ADA. Jeden rok po leczeniu mediana aktywności ADA (deaminazy adenozykowej komórek jednojądrzastych) w limfocytach krwi obwodowej wynosiła 181,2 (zakres 42,1–1678,2) nmol/h/mg białka, w porównaniu z początkową medianą 80,6 (zakres 30,5–92,3) nmol/h/mg białka. Aktywność ADA pozostawała zwiększona przez cały czas trwania 3-letniej obserwacji.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 18 pacjentów z ADA-SCID otrzymało leczenie produktem Strimvelis w jednym głównym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (AD1115611; N=12), dwóch wczesnych badaniach pilotażowych prowadzonych metodą otwartej próby (AD1117054/AD1117056, N=3), a także w programie przed zarejestrowaniem leku („compassionate use”) (AD1117064, N=3). W badaniach tych oceniano stosowanie produktu Strimvelis w zakresie dawek od 0,9 miliona do 18,2 miliona komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię kondycjonującą busulfanem przed terapią genową, przy czym większość z nich otrzymała całkowitą dawkę 4 mg/kg tego leku podawaną dożylnie w 2 kolejnych dniach przed infuzją komórek CD34<sup>+</sup>. U czterech pacjentów wykonano wcześniej nieudane przeszczepienie komórek macierzystych od haploidentycznego dawcy, a 15 z 18 pacjentów otrzymywało wcześniej enzymatyczną terapię zastępczą z zastosowaniem bydłęcej deaminazy adenozykowej zmodyfikowanej z użyciem glikolu polietylenowego (PEG-ADA). U

pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali PEG-ADA, leczenie to odstawiono 10 do 22 dni przed podaniem produktu Strimvelis. Mediana wieku w całym programie wynosiła 1,7 roku (zakres od 0,5 do 6,1), a 61% stanowili pacjenci płci męskiej. Osiemdziesiąt trzy procent pacjentów było rasy białej (56% pochodzenia kaukaskiego/europejskiego i 28% pochodzenia arabskiego/północnoafrykańskiego), 11% – pochodzenia afroamerykańskiego/afrykańskiego, a 6% – azjatyckiego.

#### *Pacjenci leczeni w badaniu głównym*

Skuteczność produktu Strimvelis oceniano w 3-letnim prowadzonym metodą otwartej próby, prospektywnym badaniu w grupie dzieci, które nie miały dopasowanego pod względem HLA rodzeństwa będącego potencjalnym dawcą komórek macierzystych i u których nie udało się uzyskać wystarczającej odpowiedzi na leczenie PEG-ADA, nie tolerowali tego produktu, bądź nie mieli do niego dostępu.

Wyniki po 3 latach w grupie pacjentów leczonych w głównym badaniu przedstawiono w tabeli 1. Leczenie produktem Strimvelis pozwoliło uzyskać 100% wskaźnik przeżycia po 3 latach od zastosowania leczenia, zmniejszenie częstości występowania ciężkich zakażeń, zwiększenie liczby limfocytów T (CD3<sup>+</sup>), a ponadto u wszystkich pacjentów stężenie nukleotydu deoksyadenozynowego (RBC dAXP) w erytrocytach krwi żyłnej po ocenie początkowej było mniejsze od stężenia patologicznego (>100 nmol/ml).

**Tabela 1. Wyniki po 3 latach w populacji ITT w głównym badaniu\***

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Ocena początkowa/ przed leczeniem<sup>a</sup></b>	<b>Rok 3/ 3 lata po leczeniu<sup>b</sup></b>
Przeżycie n %	Nie dotyczy	12 100%
Ciężkie zakażenia n Częstość występowania ciężkich zakażeń na osobo-rok obserwacji (95% przedział ufności)	12 1,10 (0,74–1,58)	12 0,429 <sup>c</sup> (0,24–0,72)
Limfocyty T (x10 <sup>6</sup> /l) n mediana (zakres)	11 88,0 (19–2718)	11 828,0 (309–2458)
% pacjentów ze stężeniem RBC dAXP we krwi żyłnej <100 nmol/ml po podaniu produktu Strimvelis <sup>d</sup> n %	Nie dotyczy <sup>e</sup>	11 100%

\* W tym dane jednego pacjenta uzyskane po interwencji z zastosowaniem PEG-ADA (≥3 miesiące leczenia) lub przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

<sup>a</sup> Na podstawie całego okresu przed leczeniem w odniesieniu do ciężkich zakażeń oraz danych zebranych podczas wizyty początkowej w odniesieniu do limfocytów T. U pacjenta 10 nie odnotowano początkowej liczby limfocytów T.

<sup>b</sup> Na podstawie okresu 3 lat po zakończeniu leczenia dla przeżycia i ciężkich zakażeń oraz danych zebranych podczas wizyty po 3 latach dla limfocytów T oraz dAXP. Pacjent 8 zrezygnował z udziału w badaniu przed wizytą po 3 latach i dlatego brak danych dla limfocytów T oraz dAXP.

<sup>c</sup> Zakażenia ciężkie zdefiniowano jako wymagające hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji. Z oceny tego kryterium wykluczono 3-miesięczny okres hospitalizacji bezpośrednio po terapii genowej.

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. Wyniki dAXP oparte są na analizie odpowiedzi odsetka pacjentów po terapii genowej, którzy spełniali definicję odpowiedniej detoksykacji metabolicznej, dlatego wartość początkowa nie jest dostępna.

<sup>e</sup> U 9 z 11 (82%) pacjentów wartość początkowa dAXP < 100 nmol/ml. Wszyscy ci pacjenci przyjmowali wcześniej PEG-ADA.

*Czynność limfocytów T:* u pacjentów leczonych w głównym badaniu, proliferację limfocytów T wykazano w odpowiedzi na stymulację przeciwciałami anti-CD3 (mediana 62 629 cpm, zakres 4531 do 252 173) i fitohemaglutyniną (mediana 140 642 cpm, zakres 11 119 do 505 607) po 1 roku od terapii genowej, przy czym odpowiedź taka utrzymywała się przez 3 lata. Obserwacja, że stężenie TREC (kolista cząstka DNA-TREC) w limfocytach krwi obwodowej było zwiększone w stosunku do wartości początkowej (mediana 141, zakres: 56 do 1542 kopii/100 ng DNA) w 1. roku oraz utrzymywało się na takim poziomie do 3. roku po leczeniu, a także że u wszystkich pacjentów stwierdzono obecność poliklonalnych łańcuchów V-beta w jednym lub więcej punktach czasowych po terapii genowej, stanowi dodatkowy dowód na rozwój limfocytów T wykazujących prawidłową czynność.

*Czynność limfocytów B:* wszystkie 12 dzieci leczonych w głównym badaniu otrzymywało IVIG w czasie oceny przesiewowej, a u 7 pacjentów (58%) przerwano stosowanie IVIG w okresie 0–3 lat obserwacji po terapii genowej.

#### *Obserwacja długoterminowa*

Odnotowano 100% wskaźnik przeżycia wśród wszystkich 12 pacjentów leczonych w głównym badaniu, a także wśród 18 pacjentów w zintegrowanej analizie, przy czym mediana czasu trwania obserwacji wynosiła około 7 lat. Wskaźnik przeżycia bez interwencji w tej kluczowej populacji [zdefiniowany jako odsetek żyjących pacjentów, u których nie wystąpiła konieczność ponownego zastosowania długoterminowego (trwającego  $\geq 3$  miesiące) leczenia PEG-ADA lub przeszczepienia komórek macierzystych] wynosił 92% (11/12 pacjentów) [82% (14/17 pacjentów) w zintegrowanej populacji]. U jednego pacjenta w badaniu pilotażowym nie odnotowano danych dotyczących ponownego leczenia PEG-ADA i dlatego nie został on uwzględniony podczas ustalania wskaźnika przeżycia bez interwencji w zintegrowanej populacji. Długoterminowe leczenie PEG-ADA (przekraczające 3 miesiące ciągłego podawania) zastosowano u trzech pacjentów; dwie z tych osób otrzymały następnie przeszczep komórek macierzystych od zgodnego rodzeństwa a jedna kontynuowała długoterminowe leczenie PEG-ADA. U jednego pacjenta konieczne było krótkotrwałe podawanie PEG-ADA z powodu zdarzenia o podłożu autoimmunologicznym (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, którzy byli leczeni w głównym badaniu częstość występowania ciężkich zakażeń zmniejszyła się w okresie obserwacji (Tabela 2).

**Tabela 2. Częstość występowania ciężkich zakażeń na osobo-rok ekspozycji (populacja uczestników głównego badania)\***

Przedział czasowy (lata)	Przed leczeniem	Po leczeniu								Całkowita
	Nie dotyczy	0,33–1	>1–2	>2–3	>3–4	>4–5	>5–6	>6–7	>7–8	
Liczba pacjentów:	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Liczba ciężkich zakażeń	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Częstość występowania ciężkich zakażeń na osobo-rok	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

\* Z wyłączeniem danych jednego pacjenta zebranych od czasu interwencji z zastosowaniem PEG-ADA (leczenie >3 miesięcy) lub przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Produkt Strimvelis stanowi autologiczną terapię komórkową. Z charakterystyki produktu Strimvelis wynika, że konwencjonalne badania dotyczące farmakokinetyki, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie mają zastosowania.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu na reprodukcję i rozwój.

Przeprowadzono 4-miesięczne badanie biodystrybucji u myszy. Komórki CD34<sup>+</sup> pochodzące z ludzkiej krwi pępowinowej zdrowych osób, transdukowane wektorem wykorzystywanym podczas wytwarzania produktu Strimvelis, podano dożylnie myszom, które otrzymały wcześniej terapię kondycjonującą busulfanem. Po zakończeniu tego badania u większości myszy zaobserwowano rekonstytucję układu krwiotwórczego. Stwierdzono również małą liczbę komórek ludzkich i sekwencji wektora w narządach niezwiązanych z układem krwiotwórczym, co wskazuje na obecność krwi zawierającej komórki ludzkie poddane transdukcji. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na przeżycie, parametry hematologiczne ani wyniki badań histopatologicznych ważnych narządów, poza utratą masy ciała i zmianami zanikowymi w jądrach i jajnikach, czyli oznak, które są typowe po zastosowaniu busulfanu.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego, ponieważ nie był dostępny odpowiedni model zwierzęcy dla oceny rakotwórczości produktu Strimvelis z powodu braku możliwości osiągnięcia długoterminowej obserwacji wszczepienia transdukowanych komórek u myszy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności farmaceutycznej, tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

6 godzin.

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

Przechowywać w temperaturze 15–30°C.

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

Worek infuzyjny o pojemności 50 ml z kopolimeru etylenu z octanem winylu (EVA), z wklutym łącznikiem typu luer zamkniętym zakrętką typu luer lock, zapakowany w pojemnik zewnętrzny wielokrotnego użytku.

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

Produkt Strimvelis jest przewożony bezpośrednio do placówki medycznej, w której ma zostać wykonana infuzja. Worki infuzyjne umieszcza się wewnątrz zamkniętego pojemnika zewnętrznego. Worki te należy przechowywać w pojemniku zewnętrznym do czasu ich użycia.

Produkt Strimvelis jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Przed infuzją należy upewnić się, czy tożsamość pacjenta odpowiada podstawowym informacjom o pacjencie umieszczonym na opakowaniu bezpośrednim i (lub) na pojemniku zewnętrznym.

Należy delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, aby ponownie rozproszyć ewentualne agregaty

komórkowe; produkt należy podawać przez zestaw do transfuzji z filtrem w celu usunięcia ewentualnych pozostałych agregatów komórkowych.

Ten produkt leczniczy zawiera komórki zmodyfikowane genetycznie. Należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego (patrz punkt 4.2).

Produktu Strimvelis nie badano w celu określenia obecności czynników zakaźnych możliwych do przekazania. W związku z tym osoby z fachowego personelu medycznego mające styczność z produktem Strimvelis powinny przestrzegać odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec potencjalnemu przeniesieniu chorób zakaźnych.

Powierzchnie robocze i materiały, które mogą potencjalnie wchodzić w kontakt z produktem Strimvelis, należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

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

EU/1/16/1097/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2016

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Włochy

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Włochy

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

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

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

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Strimvelis, podmiot odpowiedzialny musi w każdym państwie członkowskim uzgodnić z Władzami Krajowymi treść i format materiałów edukacyjnych przeznaczonych dla rodziców/opiekunów i wykwalifikowanych pracowników opieki zdrowotnej, szczególnie dotyczące zastrzeżonego stosowania oraz formularz kontrolowanego dostępu/zgody na leczenie produktem, włączając środki komunikacji, sposób dystrybucji oraz jakiegokolwiek inne aspekty programu.

Produkt Strimvelis będzie podawany w specjalistycznym ośrodku transplantologicznym, przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu i prowadzeniu terapii pacjentów z ADA-SCID, jak również w stosowaniu produktów do terapii genowej *ex vivo* opartej na autologicznych komórkach CD34<sup>+</sup>. Przed rozpoczęciem leczenia należy wypełnić odpowiedni formularz zgody na leczenie produktem.

Materiały edukacyjne powinny zawierać informacje dotyczące następujących zagadnień związanych z bezpieczeństwem stosowania / kluczowych elementów: autoimmunizacji, niepowodzenia terapii genowej, nowotworów złośliwych wywołanych onkogeną insercyjną (np. białaczka, mielodysplazja).

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

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

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu zbadania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii genowej z zastosowaniem produktu Strimvelis, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki długoterminowego, prospektywnego, nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego z zastosowaniem danych pozyskanych z rejestru pacjentów z ciężkim, złożonym niedoborem odporności wynikającym z niedoboru deaminazy adenozykowej (ADA-SCID) leczonych produktem Strimvelis. Podmiot odpowiedzialny będzie monitorował ryzyko immunogenności, mutagenezy insercyjnej i onkogenezy, jak i hepatotoksyczności. Podmiot odpowiedzialny oceni częstość występowania obrzęku naczyń i reakcji anafilaktycznych, ogólnoustrojowych zdarzeń związanych z nadwrażliwością oraz ciężkich reakcji skórnych w okresie obserwacji, w szczególności u tych pacjentów, u których wystąpiła niezadowolająca odpowiedź i którzy otrzymali enzymatyczną terapię zastępczą lub u których wykonano przeszczepienie komórek macierzystych. Podmiot odpowiedzialny określi również czas przeżycia bez interwencji.	Podmiot odpowiedzialny zaplanuje włączenie okresowych danych z rejestru do PSUR i udostępni pośrednie raporty z badań co dwa lata do czasu zamknięcia rejestru. Pośrednie raporty z rejestru powinny być przedkładane co 2 lata. Końcowy raport z badania klinicznego powinien zostać przedłożony po tym, jak 50-ty pacjent odbędzie wizytę po 15 latach obserwacji; 4 kwartał 2037.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**POJEMNIK ZEWNĘTRZNY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Strimvelis 1-10 milionów komórek/ml, zawiesina do infuzji.

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o CD34<sup>+</sup>, zawierająca komórki CD34<sup>+</sup> transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA w stężeniu 1-10 milionów komórek CD34<sup>+</sup>/ml.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Ponadto zawiera chlorek sodu.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do infuzji.

Liczba worków infuzyjnych:

Całkowita liczba komórek: x 10<sup>6</sup>

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Tylko do stosowania autologicznego.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP): {DD MMM RR} {gg:mm}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze 15-30°C.

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

Ten lek zawiera komórki zmodyfikowane genetycznie.  
Niewykorzystane resztki leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1097/001

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

Nr serii (Lot):  
Nr identyfikacyjny pacjenta:

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

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

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**WOREK INFUZYJNY**

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

Strimvelis 1-10 milionów komórek/ml, zawiesina do infuzji.

Podanie dożylnie.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: {DD MMM RR} {gg:mm}

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

Lot:

Nr identyfikacyjny pacjenta:

Worek nr:

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

Całkowita liczba komórek:       x 10<sup>6</sup>

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

**6. INNE**

Tylko do stosowania autologicznego.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

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

### Strimvelis 1-10 milionów komórek/ml zawiesina do infuzji

Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o CD34<sup>+</sup>, zawierająca komórki CD34<sup>+</sup> transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA

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

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta (lub u jego dziecka) wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz prowadzący przekaże pacjentowi Kartę Ostrzeżeń. Należy ją uważnie przeczytać i stosować się do zawartych w niej zaleceń.
- Należy zawsze okazać Kartę Ostrzeżeń lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce podczas wizyty lekarskiej lub pobytu w szpitalu.

#### Spis treści ulotki

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

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

Strimvelis jest rodzajem leku określanym jako **terapia genowa**.

Strimvelis jest stosowany w leczeniu ciężkiego stanu zwanego **ADA-SCID** (*ciężki złożony niedobór odporności w wyniku niedoboru deaminazy adenozykowej*). U pacjentów z tym schorzeniem układ odpornościowy nie funkcjonuje prawidłowo i nie może obronić organizmu przed zakażeniami. Pacjenci z ADA-SCID nie mogą wytworzyć wystarczającej ilości enzymu zwanego *deaminazą adenozykową (ADA)*, ponieważ gen odpowiedzialny za jego wytwarzanie nie działa prawidłowo.

Strimvelis jest stosowany w leczeniu ADA-SCID jeśli żaden z członków rodziny nie może być dawcą komórek macierzystych szpiku kostnego do przeszczepu.

Strimvelis jest przygotowywany indywidualnie dla każdego pacjenta, z wykorzystaniem jego własnych komórek szpiku kostnego. Działa poprzez wprowadzenie nowego genu do komórek macierzystych szpiku kostnego, co umożliwia wytwarzanie enzymu ADA.

Strimvelis podawany jest we wlewie dożylnym (*infuzji dożylniej*). W celu uzyskania dalszych informacji o przygotowaniu do leczenia i jego przebiegu, patrz punkt 3. *Jak stosować lek Strimvelis.*

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Strimvelis

### Dla niektórych pacjentów Strimvelis nie jest odpowiednim lekiem.

Pacjentowi (lub dziecku będącemu pod opieką) nie wolno podać leku Strimvelis, jeśli:

- ma **uczulenie** na którykolwiek ze składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*),
- ma lub miał rodzaj **nowotworu** zwanego *białaczką* lub *mielodysplazją*,
- ma dodatni wynik testu na **HIV lub niektóre inne zakażenia** (lekarz prowadzący udzieli informacji na ten temat),
- zastosowano już terapię genową.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania u pacjenta (lub dziecka będącego pod opieką) leku Strimvelis należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Strimvelis jest przygotowywany indywidualnie z własnych komórek pacjenta. W żadnym wypadku nie może być podany komukolwiek innemu.

Przenoszenie nowego genu do DNA mogłoby wywołać białaczkę. W badaniach klinicznych terapii genowych stosowanych w leczeniu innych schorzeń (nie ADA-SCID), u niektórych pacjentów rozwinęła się białaczka lub inne nowotwory układu krwionośnego. Nie zaobserwowano tego u żadnego pacjenta leczonego lekiem Strimvelis; jednakże przez długi czas po zakończeniu leczenia lekarz prowadzący będzie obserwował pacjenta w celu wykrycia jakichkolwiek objawów białaczki.

Po zastosowaniu u pacjenta (lub dziecka będącego pod opieką) leku Strimvelis, pacjent lub dziecko będące pod opieką już nigdy nie będą mogli zostać dawcami krwi, narządów lub tkanek, ponieważ Strimvelis jest produktem do terapii genowej.

### Kiedy nie można przeprowadzić leczenia lekiem Strimvelis

W niektórych przypadkach przeprowadzenie planowanego leczenia z zastosowaniem leku Strimvelis może nie być możliwe. Może się to zdarzyć z kilku powodów, na przykład:

- jeśli wystąpił problem na etapie pobrania komórek potrzebnych do przygotowania leku,
- jeśli nie było wystarczającej liczby komórek właściwych do przygotowania leku,
- jeśli lek został zanieczyszczony w trakcie przygotowywania,
- jeśli nastąpiło opóźnienie w dostarczeniu leku do ośrodka, w którym leczenie miało być przeprowadzone.

W takiej sytuacji, lekarz poda pacjentowi (lub dziecku będącemu pod opieką) zastępcze komórki macierzyste z puli rezerwowej pobranej i danej do przechowania przed rozpoczęciem leczenia (*patrz również punkt 3, Jak stosować lek Strimvelis*).

### Może być konieczne inne leczenie

Lek Strimvelis przechodzi szereg badań przed zastosowaniem. Ponieważ jest podawany wkrótce po przygotowaniu, ostateczne wyniki niektórych z tych badań nie będą dostępne przed zastosowaniem leku. Jeśli badania wykażą cokolwiek, co mogłoby mieć negatywny wpływ na pacjenta (lub dziecko będące pod opieką), lekarz zastosuje odpowiednią terapię.

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Leku Strimvelis nie należy stosować, jeśli pacjentka jest w ciąży. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi używać mechanicznych środków antykoncepcyjnych (takich jak prezerwatywa) podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Nie należy podawać leku Strimvelis, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo, czy składniki leku

Strimvelis mogą przenikać do mleka ludzkiego.

### Strimvelis zawiera sól

Ten lek zawiera około 3,5 mg sodu na mililitr. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

## 3. Jak stosować lek Strimvelis

Strimvelis jest podawany w postaci wlewu dożylnego (*infuzji dożylniej*). Może być zastosowany wyłącznie w wyspecjalizowanym ośrodku szpitalnym, przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z ADA-SCID i prowadzeniu tego rodzaju terapii.

Strimvelis może być przygotowany tylko wtedy, jeśli lekarz jest w stanie pozyskać wystarczającą ilość właściwego rodzaju komórek ze szpiku kostnego pacjenta.

**Przed przygotowaniem leku Strimvelis**, lekarz przeprowadzi badania, aby upewnić się, że pacjent (lub dziecko będące pod opieką) nie jest nosicielem niektórych chorób zakaźnych (patrz punkt 2).

### Wykonywane są dwa pobrania

Przed planowanym leczeniem, lekarz wykona dwa pobrania komórek macierzystych szpiku kostnego:

- **pobranie rezerwowe**, zawierające pulę komórek pobieraną przynajmniej 3 tygodnie przed leczeniem. Będzie ona przechowywana w celu podania pacjentowi zastępczych komórek macierzystych w sytuacji, gdy leku Strimvelis nie można podać lub gdy lek nie działa (*patrz „Kiedy nie można przeprowadzić leczenia lekiem Strimvelis” w punkcie 2*).
- **pobranie lecznicze**, zawierające pulę komórek do przygotowania leku, wykonywane 4 do 5 dni przed leczeniem. Zostanie ona wykorzystana do przygotowania leku Strimvelis poprzez wprowadzenie nowego genu do komórek.

### Przed i w trakcie leczenia lekiem Strimvelis

Kiedy	Co jest wykonywane	Dlaczego
Przynajmniej 3 tygodnie przed leczeniem	Pobranie rezerwowych komórek macierzystych	Będą przechowywane jako zasób zapasowy ( <i>patrz powyżej</i> )
Okolo 4 do 5 dni przed leczeniem	Pobranie komórek macierzystych do przygotowania leku	W celu przygotowania leku Strimvelis ( <i>patrz powyżej</i> )
3 dni i 2 dni przed leczeniem	Lek o nazwie <b>busulfan</b> podawany jest cztery razy na dobę przez dwa dni (w sumie osiem dawek)	W celu przygotowania szpiku kostnego na przyjęcie leku Strimvelis
Okolo 15 do 30 minut przed leczeniem	Może być podany lek <b>przeciwhistaminowy</b>	W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa reakcji na infuzję
Podanie leku Strimvelis...	W kroplówce dożylniej. Trwa to około 20 minut.	

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane oznaczone \* mogą mieć związek z zastosowaniem busulfanu.

### **Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **u więcej niż 1 na 10 pacjentów**

- katar lub uczucie zatkanego nosa (*alergiczny nieżyt nosa*),
- świszczący oddech, trudności w oddychaniu (*astma*),
- zapalenie i świąd skóry (*atopowe zapalenie skóry, wyprysk*),
- zwiększona temperatura ciała (*gorączka*),
- niedoczynność tarczycy,
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie tętnicze*)\*,
- zmniejszenie liczby czerwonych lub białych krwinek (*anemia, neutropenia*)\*,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych\*,
- dodatni wynik badania krwi na obecność *przeciwciał przeciwjądrowych*

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących objawów lub działań niepożądanych lub jeśli jakiś objaw zaniepokoi pacjenta

➔ **należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką**

### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów**. Wszystkie te działania niepożądane spowodowane są nadmierną aktywnością układu odpornościowego i atakowaniem własnych tkanek.

- czerwone lub fioletowe punkty na skórze, krwawienie pod skórą (*małopłytkowość immunologiczna*),
- zapalenie tarczycy (*autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*),
- osłabienie i ból stóp lub dłoni (*zespół Guillaina-Barrégo*),
- zapalenie wątroby (*autoimmunologiczne zapalenie wątroby*),
- zmniejszenie liczby komórek krwi (*autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość aplastyczna*),
- dodatni wynik badania krwi na obecność *przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii oraz przeciwciał przeciw mięśniom gładkim*

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących objawów lub działań niepożądanych lub jeśli jakiś objaw zaniepokoi pacjenta

➔ **należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką**

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Strimvelis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na etykietach pojemnika i worka infuzyjnego.

Przechowywać w temperaturze 15-30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Ten lek będzie podany przez wykwalifikowanego lekarza, który będzie odpowiedzialny za właściwe usunięcie jego pozostałości. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Strimvelis**

- Substancją czynną leku jest autologiczna (pochodząca od pacjenta) frakcja komórkowa wzbogacona o CD34<sup>+</sup> zawierająca komórki CD34<sup>+</sup> transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym sekwencję cDNA ludzkiej ADA. Stężenie wynosi 1-10 milionów komórek CD34<sup>+</sup>/ml.
- Pozostały składnik to chlorek sodu (*patrz punkt 2, Strimvelis zawiera sól*).

### **Jak wygląda Strimvelis i co zawiera opakowanie**

Strimvelis jest mętną lub przezroczystą, bezbarwną lub różową zawiesiną komórek do infuzji, która jest dostarczana w jednym lub więcej workach infuzyjnych. Worki infuzyjne przenoszone są w zamkniętym pojemniku.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

MoMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Włochy

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

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

---

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

Produkt Strimvelis jest przewożony bezpośrednio do placówki medycznej, w której ma zostać wykonana infuzja. Worki infuzyjne są umieszczone wewnątrz zamkniętego pojemnika zewnętrznego. Worki te należy przechowywać w pojemniku zewnętrznym do czasu ich użycia.

Produkt Strimvelis jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Przed infuzją należy upewnić się, czy tożsamość pacjenta odpowiada podstawowym informacjom o pacjencie umieszczonym na opakowaniu bezpośrednim i (lub) na pojemniku zewnętrznym.

Należy delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, aby ponownie rozproszyć ewentualne agregaty komórkowe; produkt należy podawać przez zestaw do transfuzji z filtrem do usuwania ewentualnych pozostałych agregatów komórkowych.

Po podaniu, wewnątrz worka infuzyjnego należy przepłukać strzykawką napełnioną 50 ml soli fizjologicznej.

Ten produkt leczniczy zawiera komórki zmodyfikowane genetycznie. Należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

Produktu Strimvelis nie badano na obecność czynników zakaźnych możliwych do przekazania. W związku z tym osoby z fachowego personelu medycznego mające styczność z produktem Strimvelis powinny przestrzegać odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec potencjalnemu przeniesieniu chorób zakaźnych.

Powierzchnie robocze i materiały, które mogą potencjalnie wchodzić w kontakt z produktem Strimvelis, należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.